

RODRIGO CRISTIANO BIGOLIN

**INTOXICAÇÕES PROVOCADAS PELO HERBICIDA
PARAQUAT:ESTUDO DE 219 CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina**

Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2004



03750763

RODRIGO CRISTIANO BIGOLIN

**INTOXICAÇÕES PROVOCADAS PELO HERBICIDA
PARAQUAT:ESTUDO DE 219 CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Professor Orientador: Prof. Dr. Nelson Blank

Professora Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Marlene Zannin

Florianópolis

Universidade Federal de Santa Catarina

2004

*Aos meus queridos tios, Euclides
Granzotto e Rudimar Carlos Dariva
(in memorian)*

AGRADECIMENTOS

Aos meus avôs, Arcílio Ângelo Bigolin e Maria Angelina Bigolin, pessoas que amo e admiro, a quem devo tudo que conquistei.

À minha mãe Ilvair T. P. Bigolin, a quem amo muito, pelo amor e pela vida dedicada a seus filhos. Pelos momentos de separação que eram amenizados pela luz de um futuro incerto, mas potencialmente promissor.

Ao meu pai Claudio J. Bigolin e aos meus irmãos Raphael A. Bigolin e João Mateus P. Bigolin, pelos momentos que passamos juntos, o amor e carinho compartilhados.

Ao meu orientador Dr. Nelson Blank, pelos conhecimentos e a atenção passadas a esse trabalho.

À minha co-orientadora e amiga Dra. Marlene Zannin, Coordenadora do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina, que guiou-me nesse estudo toxicológico, sendo o meu alicerce no desenvolvimento desse trabalho.

À minha amiga Margaret Grando pela essencial ajuda dispensada no desenvolvimento desse trabalho e por ter aberto as portas do Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina para mim.

Ao grande amigo que fiz, Carlos Alberto L. Costa, pela grande e essencial ajuda na elaboração desse trabalho.

À Sayonara Weydmann pela colaboração na tradução do resumo.

À toda equipe do CIT/SC, plantonistas e funcionários, pessoas com as quais tive contato durante o meu estágio neste serviço.

Aos meus amigos Cleyton Porto de Lima, Fernando Bonetto Schinko, Giovanni C. Stolf, João C. Carpeggianni e Heitor Tognoli e Silva, grandes amigos e irmãos para toda a vida.

A Deus, razão de tudo.

SUMÁRIO

RESUMO VI

SUMMARY VII

LISTA DE FIGURAS VIII

LISTA DE TABELAS..... X

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLASXI

1 INTRODUÇÃO..... 1

2 REVISÃO DA LITERATURA..... 3

2.1 Generalidades 3

2.2 Toxicocinética 3

2.3 Toxicodinâmica (Mecanismo de ação)..... 4

2.4 Manifestações Clínicas..... 6

2.4.1 Formas 6

2.4.2 Sinais e Sintomas Gerais 8

2.5 Exames complementares 9

2.6 Tratamento..... 10

2.7 Evolução e prognóstico 13

3 OBJETIVOS..... 14

3.1 Objetivo geral 14

3.2 Objetivos específicos..... 14

4 METODOLOGIA..... 15

4.1 Desenho do estudo..... 15

4.2 Local de estudo 15

4.2 Coleta de dados..... 15

4.4 Critérios de inclusão 15

4.5 Protocolo de investigação 16

4.6 Análise dos dados 16

5 RESULTADOS 17

6 DISCUSSÃO 28

7 CONCLUSÕES 35

REFERÊNCIAS 36

ANEXOS 39

ANEXO A – Protocolo de Atendimento do CIT/SC..... 40

RESUMO

Objetivos: Avaliar os casos de intoxicações ao herbicida PQ registrados pelo CIT/SC, com a finalidade de avaliar a gravidade e a letalidade das intoxicações. **Método:** O estudo foi do tipo descritivo e histórico e as variáveis estudadas foram as relacionadas ao sexo, faixa etária, ocupação, via de exposição, tipo e circunstância da exposição, manifestações clínicas, tratamento instituído e evolução dos pacientes. Os dados foram obtidos através das fichas de atendimento do CIT/SC, no período de 1984 a 2002. **Resultados:** Foram registrados 219 casos. Destes, 170 (77,6%) foram do sexo masculino. A faixa etária mais comprometida foi a de 20 a 39 anos (52,9%). Entre as circunstâncias da intoxicação, 43,8% foram por tentativa de suicídio e 40,1% ocupacionais. A maioria das ocorrências foram no meio rural (65,3%) e as intoxicações foram agudas em 84,5%. A frequência das vias de intoxicação foram: oral 47,9%, respiratória 42,9% e cutânea 40,6%. Manifestações clínicas ocorreram em 97,7% dos pacientes, sendo as mais frequentes: vômitos (47%), dor abdominal (36,9%), náuseas (25,1%), cefaléia (21%), dispnéia (17,8%), oligúria ou anúria (17,3%) e lesões em boca e orofaringe (15,5%). Foram internados 155 (70,9%) pacientes, sendo a média de internação hospitalar de 6 dias. O número total de óbitos foi de 63 (28,7%) pacientes. Entre os óbitos, 92% foram por via oral e 88,9% foram por tentativas de suicídio. Das tentativas de suicídio, 33,3% evoluíram para a cura, 58,3% foram a óbito e 4,2% tiveram cura não confirmada. Quanto ao tratamento instituído, sintomático e suportivo foi utilizado em 115 (73,9%) dos 155 pacientes internados, lavagem gástrica em 30,3%, terra de Füller em 24,5%, corticosteróides em 30,3%, vitamina C em 22,6% e vitamina E em 18%. **Conclusão:** As intoxicações ocorreram em adulto jovem, do sexo masculino e trabalhador rural. O tempo de internação é prolongado com custo alto e de letalidade elevada nas tentativas de suicídio. Estes dados apontam para a necessidade de propor medidas rigorosas para a venda ou a retirada deste produto do mercado.

SUMMARY

Objectives: The study evaluates the cases of intoxication by the PQ herbicide that was registered by the Toxicology Information Center of Santa Catarina (CIT/SC) with the aim of knowing the gravity and the lethality of this kind of intoxication. **Method:** It was a descriptive and historical study and the variables studied were related to sex, age group, occupation, intoxication way, type and circumstances of intoxication, clinical symptoms, established treatment and the evolution of patients. Data were obtained from the CIT/SC records of cases in the period from 1984 to 2002. **Results:** It was registered a total of 219 cases. Among these total, 170 (77,6%) were male. The age group more affected was between 20-39 years old (52,9%). Concerning the circumstances of intoxication, 43,8% were attempting to suicide and 40,1% occupational. Most of the cases were from the rural area (65,3%) and the intoxication were acute in 84,5%. The frequency of intoxication ways were: oral 47,9%, respiratory 42,9% and cutaneous 40,6%. Clinical symptoms occurred in 97,7% of the patients with more frequency: vomit (47%), abdominal pain (36,9%), nausea (25,1%), headache (21%), dyspnea (17,8%), oliguria or nonoliguric (17,3%), mouth and oropharynx lesions (15,5%). 155 (70,9%) of the patients were taken into the hospital and the average period in the hospital was 6 days. The total number of obits was 63 (28,7%). Within the obits 92% were by oral way and 88,9% were attempting to suicide which 58,3% died, 33,3% evolved to cure and 4,2% had cure not confirmed. About the established treatment, symptomatic and supportive treatment were adopted in 115 (73,9%) patients taken into the hospital as follow: gastric lavage in 30,3%, Füller's Hearth in 24,5%, corticosteroids em 30,3%, Vitamin C in 22,6% and Vitamin E in 18%. **Conclusion:** The intoxications occurred in young adults, male workers of rural area. They were taken into the hospital for a prolonged period of time with a high cost for the Health System and a high lethality in the cases of attempting to suicide. These data indicated the need to propose stringent measures to sell the product or to take it away from the market.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição anual dos casos de intoxicação por PQ, registrados no CIT/SC, de 1984 a 2002.	17
Figura 2: Distribuição sazonal dos casos de intoxicação por PQ, registrados no CIT/SC, de 1984 a 2002.	18
Figura 3: Municípios de Santa Catarina com mais de 3 casos de intoxicação por PQ, registrados no CIT/SC, de 1984 a 2002.....	18
Figura 4: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ, segundo zona de ocorrência e sexo. CIT/SC, de 1984 a 2002.	19
Figura 5: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ, segundo faixa etária e sexo. CIT/SC, de 1984 a 2002.	19
Figura 6: Distribuição das intoxicações por PQ, segundo Zona e número de sobreviventes/óbitos. CIT/SC, de 1984 a 2002.	21
Figura 7: Distribuição das intoxicações por PQ segundo o tipo de exposição e manifestações clínicas. CIT/SC, de 1984 a 2002.	23
Figura 8: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo a evolução e dias internados. CIT/SC, 1984 a 2002.	24
Figura 9: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas gerais. CIT/SC, 1984 a 2002.	24
Figura 10: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas cutâneo-mucosas. CIT/SC, 1984 a 2002.	25
Figura 11: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas gastrointestinais. CIT/SC, 1984 a 2002.	25
Figura 12: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas renais. CIT/SC, 1984 a 2002.	25
Figura 13: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas respiratórias. CIT/SC, 1984 a 2002.	26
Figura 14: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas cardiovasculares. CIT/SC, 1984 a 2002.	26

Figura 15:Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas neurológicas. CIT/SC, 1984 a 2002.....26

Figura 16:Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo os diagnósticos sindrômicos. CIT/SC, 1984 a 2002.27

Figura 17:Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo o tratamento instituído. CIT/SC, 1984 a 2002.....27

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO CIRCUNSTÂNCIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, DE 1984 A 2002.	20
TABELA 2: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA E CIRCUNSTÂNCIA. CIT/SC, DE 1984 A 2002.....	20
TABELA 3: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO OCUPAÇÃO E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, DE 1984 A 2002.	21
TABELA 4: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO AS VIAS DE EXPOSIÇÃO E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, 1984 A 2002.	22
TABELA 5: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO A QUANTIDADE RELATADA E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, 1984 A 2002.....	22
TABELA 6: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO A DOSE RELATADA E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, 1984 A 2002.	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIT/SC - Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina.

EUA - Estados Unidos da América.

IRA - Insuficiência Renal Aguda

PQ - Paraquat

SINITOX - Sistema Nacional de Informação Tóxico-Farmacológica.

TGI - Trato gastrintestinal

UFSC - Universidade Federal de Santa Catarina

1 INTRODUÇÃO

O Paraquat (PQ) é um herbicida não seletivo, de contato, dissecante e desfolhante, do grupo bipyridílico (1,1 - dimetil - 4,4 bipyridilo). É comercializado principalmente com o nome comercial Gramoxone®, disponível em solução a 20% ^(1,2,3).

É largamente utilizado devido ao seu baixo preço, grande eficácia e ausência de efeitos poluentes. Age somente na presença de luz solar e é inativado quando entra em contato com o solo ^(3,4).

Foi sintetizado pela primeira vez em 1882 por Weidel e Russo, mas suas propriedades como herbicida foram descobertas no final dos anos 50, sendo comercializado a partir de 1962^(3,5).

Atualmente o PQ é produzido por mais de 130 países, como China, Coréia, EUA, Itália, Reino Unido, México, Costa Rica e Brasil. Na maior parte dos países a matéria ativa é importada e a formulação do produto é feita no local. Ela é incompatível com agentes tensoativos aniônicos e decompõe-se sob exposição aos raios ultravioletas ⁽³⁾.

A ingestão tanto acidental como intencional do PQ é freqüentemente fatal, resultante da falência de múltiplos órgãos ^(1,2). Os primeiros óbitos devido a intoxicação aguda, ocorreram em 1964 e foram relatados em 1966 (Bullivant). O número de casos acidentais é relativamente baixo em relação ao número de tentativas de suicídio ⁽³⁾.

A gravidade da intoxicação por PQ correlaciona-se com a quantidade ingerida e distribui-se por graus: o mais leve produz irritação orofaríngea e gastroesofágica, com total recuperação; graus moderados a graves produzem insuficiência renal aguda (IRA), insuficiência hepática e fibrose pulmonar, ocorrendo a morte em 2 a 3 semanas; na forma fulminante há falência de múltiplos órgãos ocorrendo o óbito em menos de uma semana ⁽⁶⁾.

O mecanismo de ação primário da toxicidade do PQ baseia-se no ciclo de oxidações e reduções que o composto sofre e na depleção da enzima superóxido dismutase, capaz de converter o íon superóxido em oxigênio ⁽⁷⁾.

As principais manifestações clínicas da intoxicação pelo PQ são: náuseas, vômitos, dor retroesternal e abdominal, corrosão, ulceração de lábios, língua e orofaringe, hiperemia, ulceração e perfuração de esôfago, pancreatite, necrose hepática; insuficiência renal, mediastinite, hemoptise, edema, hemorragia e fibrose pulmonar, hipovolemia, miocardite tóxica, choque e disritmias; coma, convulsões e edema pulmonar ^(3,4).

O Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC), entre 1984 e 2002, registrou 6.165 casos de intoxicação por agrotóxicos ⁽⁸⁾. Apesar do número expressivo e da certeza de que este é ainda maior devido aos casos não relatados ao CIT/SC, não há nenhuma forma de controle sobre a venda e o manuseio desses produtos em nosso estado. Apesar da obrigatoriedade do receituário agrônômico, o produto pode ser adquirido em estabelecimentos agropecuários, sem a devida informação técnica sobre os riscos e cuidados necessários ao manuseio e guarda do produto, levando a casos de intoxicação muitas vezes fatais.

O objetivo deste trabalho é identificar um perfil das intoxicações por PQ em nosso estado, registrados no período de janeiro de 1984 a dezembro de 2002, destacando a sua gravidade mesmo em pequenas ingestões e sua alta letalidade.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Generalidades

O Paraquat é um sal de amônia quaternário, bastante solúvel em água, fracamente lipossolúvel e insolúvel em solventes orgânicos, quimicamente conhecido como 1,1-dimetil-4,4-bipiridílico. É um poderoso herbicida de contato não seletivo, inativado quando em contato com o solo. Não é explosivo ou inflamável em forma aquosa, sendo corrosivo para metais. É estável em solução ácida ou neutra, mas hidrolisa-se facilmente em meio alcalino⁽³⁾.

Tem autorização de uso para culturas de uva, banana, café, cacau, cana-de-açúcar, pimenta-do-reino, arroz, feijão, milho, algodão, trigo, soja e na renovação de pastagens. Os produtos comercializados no Brasil são o Gramoxone® e o Gramocil®, ambos da ZENECA (I.C.I. Brasil S.A.)⁽⁹⁾.

Logo que entra em contato com o solo é rapidamente e ativamente adsorvido pelos minerais argilosos. Quando depositado à superfície dos vegetais, sofre uma degradação fotoquímica que dá origem a compostos menos tóxicos que o produto inicial. Não tem efeitos indesejáveis sobre a microfauna do solo e seus resíduos são rapidamente eliminados da água por adsorção, pelas ervas daninhas ou pelo recipiente em que estas estão envolvidas⁽³⁾.

Com relação aos peixes e organismos aquáticos, a sua toxicidade é quase nula e não tem efeito cumulativo. Em condições normais de utilização não são conhecidos efeitos em aves, pois o PQ não é volátil e a sua concentração atmosférica após utilização é muito baixa. Com relação aos bovinos, não foi relatado toxicidade nestes, ao pastarem em terras pulverizadas há 4 horas por PQ⁽³⁾.

2.2 Toxicocinética

O PQ mostrou-se em experimentos in vivo e in vitro, praticamente não absorvido pela pele íntegra^(10,11). Contudo pode ser absorvido através da pele danificada, com relatos de óbitos⁽¹²⁾. Não há relatos de óbitos por via inalatória na literatura, porém um estudo feito por Wesseling et al⁽¹²⁾ em 1997, relatou duas mortes não intencionais de trabalhadores da Costa

Rica por PQ, onde foram descartadas ou não se conseguiu caracterizar a absorção oral ou cutânea do herbicida. O PQ também é pouco absorvido pelo trato gastrointestinal (TGI). Cerca de 5 a 10 % é absorvido pela mucosa deste. Porém, apesar da baixa absorção, atinge níveis séricos elevados rapidamente, sendo que a ingesta de pequena quantidade, 3 a 6g ou o equivalente a 15 a 20 ml de solução a 20%, pode ser letal para um adulto ⁽¹³⁾. Há casos descritos de intoxicações letais com doses tão pequenas como 1 ml, tornando-se difícil fazer um prognóstico baseado na dose ingerida ⁽³⁾.

O PQ não se liga às proteínas plasmáticas e tem forte fixação aos tecidos bem vascularizados como pulmão, fígado, rim e músculo esquelético, sendo este último importante local de armazenamento do veneno, explicando a eliminação do PQ pelos rins por semanas ou meses ^(9,13). Ele também atravessa a barreira placentária e atinge concentrações séricas mais altas no feto do que na mãe. Com o tempo de cinco a sete horas, a concentração pulmonar cresce acentuadamente, enquanto que em outros tecidos declina a níveis inferiores ao sérico ⁽¹³⁾.

A despeito da alta toxicidade do PQ na ingesta, a maior parte do produto ingerido não é absorvido. A pequena quantidade que é absorvida, em apenas 30 minutos a 4 horas atinge pico sérico máximo (média 2 horas). O PQ não sofre metabolização hepática, sendo excretado por via digestiva (30%) e pelo rim (70%) por filtração glomerular e secreção tubular ativa. O clearance do PQ é superior à da creatinina, sendo eliminado numa variação de 12 a 120 horas, dependendo do grau de lesão renal. A meia-vida de distribuição é cerca de 5 horas e a de eliminação cerca de 8 horas ^(9,13).

2.3 Toxicodinâmica (Mecanismo de ação)

O mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado. Basicamente o PQ é reduzido nos tecidos biológicos a radicais livres. Ele reage com NADPH e oxigênio para formar superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais hidroxil, que produzem lesão tecidual via peroxidação lipídica das membranas celulares, ou por alteração do estado redox das células levando a diminuição de NADPH ⁽¹³⁾.

Sem o oxigênio, o PQ sofre uma redução parcial da sua forma catiônica a um radical estável, recuperando na presença de oxigênio a forma catiônica, com conseqüente produção de ânion superóxido. Por isso é recomendado não oferecer ao paciente oxigênio no atendimento inicial ⁽³⁾.

O íon superóxido em microsomas do fígado, pulmão e rim, gerado pelas reações de óxido-redução mediadas pelo PQ, são capazes de produzir peróxido de hidrogênio, sendo que este último em presença do íon superóxido dá origem à formação de radicais hidroxil (OH^+ , OH^-), mais reativos e tóxicos para a célula, acentuando ainda mais a peroxidação lipídica^(3,4).

Podemos dividir a evolução dos danos celulares no pulmão em 5 fases^(3,4):

Fase 1 – Acumulação Seletiva

É a fase inicial onde ocorre um acúmulo de PQ nos pneumócitos tipo 1 e 2 e nas células claras, através de um mecanismo dependente de energia e mediado pelos canais seletivos de poliaminas⁽⁵⁾.

Fase 2 - Oxi-Redução

Ocorre óxido-redução e auto-oxidação, via Citocromo P₄₅₀, no interior dos pneumócitos tipo 1, sendo o PQ reduzido pelo NADPH, e assim reagindo fortemente com oxigênio para formar um radical livre superóxido. Dois radicais superóxidos podem ser catalizados pela superóxido dismutase a peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio, por sua vez, pode ser detoxificado por catalases ou peroxidases a moléculas de água não tóxicas⁽⁵⁾.

Fase 3 – Reação de Haber-Weiss

Por outro lado, em presença de cátion bivalente de ferro, o ânion superóxido e o peróxido de hidrogênio, formam dois radicais hidroxil (ânion e cátion) e oxigênio. Os radicais hidroxil formados por essa reação, são os últimos derivados do PQ e são potentes tóxicos para a célula, acentuando a peroxidação lipídica e a degradação de proteínas e do DNA celular⁽⁵⁾. Nesta fase, um outro mecanismo de detoxificação celular, a glutathione peroxidase tendo o selênio como cofator, transforma peróxido de hidrogênio em água e meia molécula de oxigênio. O glutathione é então oxidado novamente pela glutathione redutase, reação catalizada pelo NADPH e pela N-acetilcisteína^(3,4).

Fase 4 – Peroxidação Lipídica

É a fase onde começa a lesão celular pela peroxidação lipídica da membrana celular, pelos radicais livres de oxigênio, ocorrendo formação de lipoperoxidases e hidroxiperoxidases lipídicas, que aumentam ainda mais a cascata de reações danosas a célula⁽⁵⁾. Por outro lado, a glutathione peroxidase, em mais uma reação de detoxificação, induz a biotransformação destas

em álcoois lipídicos (não tóxicos à célula), reação mediada pelo ácido ascórbico e pela vitamina E^(3,4).

Fase 5 – Fibrose Pulmonar

A fibrose pulmonar ocorre devido à ativação do sistema mononuclear macrófágico e também pela migração de neutrófilos, onde desencadeia uma cascata de reação inflamatória, levando a formação de fibroblastos, substituindo o parênquima alveolar por tecido fibrótico, em média a partir do décimo dia da intoxicação⁽¹³⁾.

Também ocorre a lesão dos pneumócitos 2, com conseqüente diminuição da produção de surfactante, podendo levar ao colapso alveolar e à insuficiência respiratória fatal, rapidamente⁽¹³⁾.

Achados de necrópsia de pacientes que faleceram em até 6 dias, mostraram congestão, edema, hemorragia focal e infiltração de macrófagos e neutrófilos em vários graus. A fibrose intra-alveolar e intersticial foi encontrada em pacientes com sobrevivência superior a 10 dias. O PQ também atinge outros órgãos, como rins (IRA, potencialmente reversível), fígado (hepatite tóxica), coração (destruição de fibras cardíacas) e TGI (efeito corrosivo em mucosas), principalmente, apesar de seu efeito mais drástico ser no aparelho pulmonar⁽¹³⁾.

A insuficiência respiratória progressiva é o desfecho da maioria das intoxicações pelo PQ. Porém em intoxicações severas o choque ocorre como principal complicação precoce. Também pode ocorrer a morte devido à falência de múltiplos órgãos, resultado da ação tóxica direta do Paraquat^(6,13).

2.4 Manifestações Clínicas

Podemos classificar em pelo menos três formas as intoxicações agudas por PQ^(9,13).

2.4.1 Formas

Forma típica

Ocorre após ingestão de 10 a 20ml de PQ a 20%, ou 30 a 50 mg deste por Kg de peso corporal, sendo dividida em três fases:

- *Fase inicial*: ocorre logo após a ingestão e é caracterizada por lesões inflamatórias da mucosa gastrintestinal. O paciente queixa-se de odinofagia, dor abdominal, vômitos e diarreia.

Doses acima de 150 ml estão relacionadas com perfurações de esôfago, estômago e intestino, porém de forma infrequente.

- *Segunda fase:* geralmente ocorre entre o segundo e o quinto dia após a ingestão. Nos casos moderados a graves ocorre destruição moderada dos hepatócitos (necrose hepatocelular central), com icterícia precoce e alterações das provas da função hepática. Os rins manifestam IRA causado por tubulopatia pura, predominantemente proximal, ocasionando elevação das escórias renais e diminuição da excreção do PQ. Proteinúria, piúria e hematúria refletem injúria renal e a oligúria e a anúria indicam necrose tubular aguda. Pode ocorrer IRA funcional por hipovolemia. Há recuperação da função, tanto hepática como renal em sete a dez dias, quando o tratamento é precoce e eficaz ⁽¹³⁾.

- *Terceira fase:* é caracterizada pela fibrose pulmonar. O caminho para este trágico desfecho começa com consolidações difusas ao Raio-x, que após vários dias evoluiu para lesões císticas que cronicamente evolui para fibrose pulmonar. A morte por insuficiência respiratória ocorre em média em torno do sétimo ao décimo quarto dia da intoxicação, podendo a insuficiência respiratória se instalar até 6 semanas após o envenenamento ^(9,13).

Forma hiperaguda

Ocorre em casos de ingestão de mais de 20ml de PQ a 20%. A sobrevivência geralmente é menor que 4 dias, principalmente devida ao choque cardiogênico. Lesões renais e hepáticas também são comuns nessa situação ⁽⁹⁾.

Forma subaguda

Ocorre por ingestão de menos 10ml de PQ a 20%. Resulta geralmente em intoxicação benigna, na maioria das vezes em casos acidentais, resultando em manifestações gastrintestinais leves com pequena ou nenhuma manifestação hepática e/ou renal. Porém há relatos de óbitos com ingestão de doses menores de 10ml ⁽⁹⁾.

As exposições ocupacionais quase sempre manifestam intoxicação benigna, com contato por via respiratória, cutânea ou ocular durante a aplicação do produto já diluído. Há relatos de dermatites, uveítes, cerato-conjuntivite, com recuperação completa ⁽⁹⁾. Porém já foram registrados óbitos por exposição cutânea ⁽¹²⁾. Há também um relato em 2003 de vasculite cutânea, associado ao contato com PQ ⁽¹⁴⁾.

Faremos abaixo uma breve discussão sobre as manifestações clínicas nos diversos órgãos e aparelhos do organismo humano intoxicado por PQ.

2.4.2 Sinais e Sintomas Gerais

Aparelho Gastrointestinal, Fígado e Pâncreas

Os primeiros sintomas surgem logo após a ingestão e se manifestam como náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais, odinofagia, disfagia, lesões em mucosa oral e em doses maciças até perfuração do TGI. Pode haver como já citado, necrose centro-lobular hepática, edema e necrose dos canais biliares tanto intra como extra-hepáticos e de vesícula biliar. Estase do canal pancreático e aumento da amilase sérica pode ocorrer ^(3,4,13).

Rim

O rim é a via de eliminação do PQ, portanto a integridade de sua função pode exercer papel fundamental no prognóstico do paciente. As principais manifestações são insuficiência renal aguda, síndrome de Fanconi com aminocidúria, glicosúria, aumento da excreção de sódio, fósforo, e ácido úrico. A necrose tubular é preferencialmente proximal e a hematúria, proteinúria, piúria, além de oligúria refletem esse quadro ⁽³⁾.

Pulmões

Como já elucidado, as manifestações pulmonares seguem um curso evolutivo e cronológico de acordo com a gravidade da intoxicação. Mencionaremos aqui os principais achados clínicos: Dor e edema a nível orofaringe e traquéia, epistaxe, tosse, dispnéia, taquipnéia, edema agudo de pulmão, pneumotórax, condensações e infiltrados intersticiais difusos e fibrose pulmonar nas evoluções mais longas.

Aparelho Cardiovascular

Em cerca de 40% dos casos são encontradas lesões cardíacas, como miocardite tóxica e necrose cardíaca maciça. Sinais e sintomas se manifestam por taquicardia, dor pré-cordial, arritmias e choque cardiogênico ⁽¹³⁾.

Suprarrenais

Necrose do córtex das suprarrenais pode ocorrer nos casos graves e estão diretamente relacionados com a dose ingerida ⁽³⁾.

Placenta

O PQ atravessa a barreira placentária e atinge níveis séricos cerca de 4 a 6 vezes ao da mãe. Enquanto o feto é dependente da circulação placentária, parece tolerar bem a intoxicação por PQ, desde que a gravidez esteja num período anterior a 30 semanas de gestação. Porém ao nascimento, apesar do bom apgar, quando é exposto ao oxigênio, a intoxicação torna-se grave levando quase sempre ao óbito ⁽³⁾.

Sistema nervoso

São comuns casos de ansiedade, convulsões, ataxia, diminuição do estado de vigília, tremores, encefalopatia hemorrágica e desmielinizações focais, bem como meningite hemorrágica ^(3,4,13). O PQ atravessa a barreira hemato-encefálica, lesando principalmente neurônios dopaminérgicos do núcleo estriado³, tendo sido citado em um estudo, como um possível agente associado a um risco aumentado para doença de Parkinson, porém ainda não teve confirmação ⁽¹⁵⁾.

2.5 Exames complementares

O diagnóstico toxicológico pode ser feito nas primeiras 24h, de maneira eficiente e com valor prognóstico aproximado, com o teste do ditionito de sódio na urina. Coleta-se 10 ml de urina, que são misturados a 2 ml de hidróxido de sódio e ditionito de sódio a 1%. O resultado é considerado positivo quando evidencia-se na reação a coloração verde-azulado. Quanto maior a tendência para o negro, maior é a positividade/gravidade da intoxicação. Também pode-se obter o diagnóstico através de cromatografia gasosa, espectofotometria, espectroscopia e radioimunoensaio ⁽¹³⁾. A determinação dos níveis plasmáticos de PQ permite estabelecer um valor prognóstico da intoxicação e o exame qualitativo de urina permite ao médico decidir quanto à conduta terapêutica ⁽⁹⁾.

Os exames complementares que acompanham a evolução clínica do paciente intoxicado por PQ englobam principalmente os principais sistemas acometidos pela intoxicação: sistema digestivo, renal e pulmonar ^(9,13).

- Endoscopia digestiva alta: deve ser feita principalmente nas primeiras 24 horas e serve para avaliar a intensidade das lesões cáusticas na mucosa do TGI.
- Uréia, creatinina para avaliação de uma possível insuficiência renal aguda, além de eletrólitos e gasometria arterial, para investigar possíveis distúrbios hidro-eletrolíticos e metabólicos.
- Transaminases para avaliação do grau de lesão hepática, além de billirrubinas e coagulograma para investigação da insuficiência hepática e de colestase inflamatória.
- Rx de tórax, para avaliação do acometimento pulmonar, que pode mostrar infiltrados difusos, consolidações, derrame pleural, pneumotórax e fibrose pulmonar em evolução crônica. Também serve para avaliar cardiomegalia.
- Tomografia de tórax, mediastino e abdomen é um exame mais apurado e que proporciona um estudo mais fidedigno do acometimento pulmonar e do TGI e sempre deve ser indicada quando o raio X não elucida totalmente o quadro.
- Espirometria auxilia no acompanhamento da função respiratória no paciente já com algum grau de fibrose pulmonar e que sobreviveu à intoxicação.
- Eletrocardiograma seriado, para avaliação do surgimento de ondas Q patológica, inversão de onda T, infra ou supra-desnívelamento de segmento S-T, além de outras alterações sugestivas de distúrbios da condução e arritmias.

2.6 Tratamento

As medidas terapêuticas frente a um paciente intoxicado por Paraquat baseiam-se principalmente em quatro etapas fundamentais: descontaminação cutâneo-mucosa e prevenção da absorção, métodos para aumentar a eliminação do PQ, prevenção da fibrose pulmonar e medidas sintomáticas e de suporte.

As medidas de descontaminação cutâneo-mucosa e prevenção da absorção são uma etapa muito importante no prognóstico da intoxicação por PQ. Quanto mais precoce e eficientemente instituídas, melhores as chances de sobrevivência. Já antes da primeira hora, no local da intoxicação, pode ser provocado o vômito e/ou ingerido terra virgem na tentativa de diminuir a absorção. O paciente deve ser imediatamente transportado ao hospital mais próximo pois a absorção do PQ, apesar de pequena, é muito rápida, sendo as medidas ineficazes quando iniciado após 6 horas. As medidas usualmente utilizadas são a lavagem gástrica, até 1 hora após a ingestão, uso de adsorventes como a Terra de Füller a 30%

(montmorilonita de cálcio) ou Carvão ativado a 30%, utilizando 1L na primeira dose, seguido 200 a 500ml da solução a cada 2 ou 4 horas, até identificar o adsorvente nas fezes. Em crianças deve ser utilizado 1g/kg de peso, também deve ser usado catárticos, de preferência sulfato de sódio ou magnésio, 30g em adultos ou 250 mg/Kg de peso em crianças ou manitol a 20%, 200 ml em adultos ou 5ml/Kg de peso em crianças⁽¹³⁾.

Os métodos utilizados para aumentar a eliminação do PQ absorvido são a diurese forçada, a hemodiálise, hemoperfusão e plasmaferese. A diurese forçada é um método simples e importante nas primeiras 24 horas da intoxicação, quando a função renal ainda está preservada. O ideal é um débito urinário superior à 200ml/hora. Recomenda-se solução salina, manitol e furosemida endovenosos. Porém a eliminação do PQ não é satisfatória por apenas esse método, a hemodiálise é um método eficaz se instituída precocemente, quando os níveis séricos de PQ estão elevados. Porém o PQ não preenche os requisitos de um tóxico adequadamente dialisável, pois tem um elevado volume de distribuição, maior distribuição no espaço intracelular e não é ligado à proteínas. A hemoperfusão é um método eficiente para retirada da maioria das substâncias tóxicas do sangue, exceção feita aos metais pesados e ao monóxido de carbono. É cerca de 5 a 7 vezes mais eficiente que a hemodiálise quando as concentrações séricas são pequenas, porém a eficácia é limitada com o PQ, devido ao seu armazenamento no intracelular e à sua alta lipossolubilidade. A hemoperfusão com 300g de carvão ativado parece ser mais eficiente que a hemoperfusão simples com filtro de carbono ou de poliestireno¹⁶. Esta técnica tem complicações como hemorragia, hipotensão, diminuição da hemoglobina, plaquetas e do cálcio sérico. A plasmaferese é um método pouco usado na depuração de PQ e tem eficácia semelhante à hemoperfusão. A quantidade de PQ na urina de pacientes com função renal preservada é superior à extraída pela hemodiálise ou hemoperfusão. Portanto sugere que estes métodos são eficientes apenas quando instituídos precocemente, até 12 horas da intoxicação. A hemodiálise tem um bom clearance de até 150 ml/min., em concentrações plasmáticas acima de 10 mg/L de PQ. A hemoperfusão atinge um clearance de 50 ml/min. em concentrações plasmáticas abaixo de 0,2 mg/L⁽³⁾.

A prevenção da fibrose pulmonar se dá por medidas que visam impedir ou diminuir as reações de óxido-redução nas células alveolares pulmonares, tentando evitar ao máximo a peroxidação lipídica e a destruição celular. A primeira medida a ser feita é restringir o uso de oxigenioterapia. Deve-se utilizar uma fração inspirada de oxigênio >21% somente quando a pressão parcial de oxigênio arterial cair abaixo de 40 a 50 mmHg⁽⁹⁾. Com relação as propostas terapêuticas, existem diversos protocolos e divergências quanto ao tratamento:

- Deferoxamina: age como antioxidante, parecendo reduzir a lesão pulmonar do PQ. É usado na dose de 100mg/kg em infusão contínua por 24 horas ^(3,4).
- N-acetilcisteína: reagente sulfidrílico que permite reposição das reservas de glutathione, impedindo a peroxidação lipídica ⁽¹⁷⁾. Segundo alguns estudos, parece ter influência apenas na toxicidade hepática, porém deve ser feita na dose de 400mg/kg/dia em infusão contínua por 48 horas ⁽⁴⁾.
- Vitamina E e C: sua utilização é controversa, pois alguns autores relatam não influenciar nas taxas de letalidade pelo PQ ^(3,4,18), enquanto outros acreditam que possa proporcionar alguma proteção celular ⁽¹³⁾.
- Corticoterapia: parece ser um consenso entre os protocolos sugeridos para o tratamento da intoxicação por PQ. A metilprednisolona atua, em altas doses no metabolismo lipídico, bloqueando as fosfolipases da membrana celular e prevenindo a peroxidação lipídica. Estudos recentes tem divulgado que a corticoterapia de altas doses e de uso prolongado, parece diminuir a letalidade e a fibrose pulmonar nos pacientes com intoxicações moderadas a graves ⁽³⁾. Há protocolos que recomendam o uso de metilprednisolona 1g/dia durante 3 dias, associado a ciclofosfamida 1g/dia por 2 dias ⁽³⁾. Há relato de um caso de intoxicação grave por PQ que sobreviveu depois de receber pulsoterapia com metilprednisolona 1g em bomba de infusão durante 1 hora, diariamente por 3 dias. Recebeu também pulsoterapia com ciclofosfamida, 15mg/kg durante 1 hora, diariamente por 2 dias. A partir do quarto dia foi instituída terapêutica com dexametasona 5mg endovenosa, de 8/8 horas, por um período de mais de 30 dias, com paciente recendo alta sem sintomas respiratórios ⁽¹⁹⁾.
- Imunoterapia: estudos realizados demonstraram que anticorpos específicos contra o PQ parecem conseguir seqüestrar o veneno no plasma, porém não evita o seu acúmulo nos tecidos, sendo portanto não utilizado na terapêutica ^(3,4).

Transplante Pulmonar: na grande maioria dos casos em que esse procedimento foi feito, houve recaptura do PQ acumulado em outros órgãos para o pulmão transplantado, com reaparecimento do quadro tóxico ⁽⁹⁾. Em apenas um caso, onde apenas um único pulmão foi transplantado, 44 dias após a ingestão de PQ, houve sobrevivência do paciente ⁽²⁰⁾. O transplante pulmonar pode ser uma alternativa em pacientes que sobreviverem por mais de três semanas ⁽⁵⁾.

Medidas de controle e suporte, muitas vezes são as únicas coisas que podem ser oferecidas ao paciente intoxicado por PQ. A equipe médica deve estar ciente das manifestações clínicas e das complicações do envenenamento sobre os diversos órgãos acometidos. Deve-se proporcionar ao paciente alívio da dor, da ansiedade, proteção das vias aéreas, manutenção da circulação, prevenção e tratamento da insuficiência renal e das infecções secundárias, apoio psicossocial e familiar ⁽⁹⁾.

Independente da situação clínica e do prognóstico do paciente intoxicado por PQ é de fundamental importância que sejam investidas todas as possibilidades terapêuticas, na tentativa de conseguir a sobrevivência do paciente e para que se possa cada vez mais descobrir os melhores caminhos a serem conduzidos frente a essa grave intoxicação ⁽¹²⁾.

2.7 Evolução e prognóstico

Como já foi descrito, a maioria das intoxicações por ingestão tem alta taxa de letalidade, porém a contaminação cutânea já registrou óbitos, necessitando de especial atenção. A inalação do PQ parece não evoluir para gravidade.

A dose ingerida também é um relevante fator prognóstico, sendo que a ingesta acima de 10 a 20ml de PQ a 20%, está relacionada à intoxicação grave e potencialmente fatal. Também é relevante falar que a ingesta acidental é a situação onde há maior número de sobreviventes. Relatos de sobrevivência estão mais relacionados com pessoas que ingeriram o PQ diluído com outros líquidos ⁽³⁾.

Pacientes com alimentos no estômago, que precocemente vomitam e/ou que são submetidos a lavagem gástrica e administrado adsorventes, ou seja, que previnem rapidamente ao máximo a absorção do PQ, sem dúvida terão um prognóstico melhor do que sem essas medidas. Da mesma forma as técnicas depurativas citadas aqui anteriormente, se instituídas também precocemente, melhoram o prognóstico ⁽³⁾.

O tratamento em hospital habilitado, que tenha uma boa unidade de terapia intensiva e disponibilidade de todas as drogas úteis na prevenção da insuficiência respiratória é de fundamental importância na intoxicação moderada a grave por PQ, pois além de melhorar o prognóstico do paciente, proporciona o alívio sintomático máximo que este tipo de paciente pode e deve ter.

Portanto um prognóstico mais favorável está associado ao paciente que é atendido precocemente, que teve ingesta pequena e acidental e que pode receber o melhor suporte e tratamento medicamentoso, hoje disponível para o tratamento das intoxicações por PQ.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever o perfil epidemiológico das intoxicações provocadas pelo herbicida Paraquat, registradas no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC).

3.2 Objetivos específicos

1. Estimar a incidência das intoxicações por Paraquat no Estado de Santa Catarina;
2. Identificar o perfil do paciente intoxicado por Paraquat;
3. Identificar as características da intoxicação provocadas por Paraquat;
4. Descrever as principais manifestações clínicas;
5. Descrever a evolução dos pacientes e a letalidade;
6. Avaliar o período de internação;
7. Mostrar a comunidade científica, médica e aos órgãos de Vigilância Sanitária a gravidade das intoxicações provocadas pelo Paraquat e a ausência de antídoto específico e/ou tratamento efetivo.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo histórico e descritivo.

4.2 Local de estudo

No Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina (CIT/SC).

O CIT/SC é o único Centro de Informações sobre Intoxicações em Santa Catarina, e está localizado no Hospital Universitário, da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, atendendo em regime de plantão permanente, todos os dias do ano. Sua principal atividade é a prestação de informações em Toxicologia aos profissionais de saúde, às instituições hospitalares e à população em geral. Faz parte da rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica, que é composta por 31 centros, localizados em 17 estados brasileiros, sendo estes responsáveis pelos registros das intoxicações humanas pelo país.

Os dados são preenchidos no momento do atendimento, pelo plantonista do serviço que atendeu o caso. Posteriormente, esses dados passam por uma revisão, para então serem incluídos na base de dados do CIT/SC.

4.2 Coleta de dados

Foram estudadas 219 (duzentos e dezenove) fichas de casos, utilizadas pelo CIT/SC no atendimento das intoxicações (ANEXO A), com o diagnóstico de intoxicação por PQ, num período de 19 anos, compreendido entre janeiro de 1984 e dezembro de 2002.

4.4 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo os casos que envolveram intoxicação ao PQ, confirmada.

Intoxicação: casos em que após a exposição a um determinado tipo de produto e/ou substância química há aparecimento de alterações bioquímicas, funcionais e/ou sinais clínicos compatíveis com o quadro de intoxicação.

Para a confirmação de um caso foram admitidos os seguintes critérios:

“- Clínico-epidemiológico: existência de sinais e/ou sintomas + história de exposição compatíveis;”

“- Clínico-laboratorial: existência de sinais e/ou sintomas + resultados de exames laboratoriais específicos .

4.5 Protocolo de investigação

Os registros foram efetuados através de consulta às fichas de atendimento do CIT/SC. (ANEXO A). Para este estudo foram selecionadas as seguintes variáveis: ano, mês, sexo, idade, município e local da exposição, circunstância da ocorrência, agente tóxico e evolução dos casos. As variáveis foram definidas conforme o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX/FIOCRUZ/Ministério da Saúde) ⁽²²⁾.

4.6 Análise dos dados

Os casos foram armazenados em um banco de dados utilizando o programa EPI-INFO 6.04. Para a criação do questionário foi utilizado o componente EPED; para a digitação, o componente ENTERX; para o cruzamento das variáveis, o ANALYSIS; e para o controle de erros, o componente CHECK.

5 RESULTADOS

No período de 01 de janeiro de 1984 a 31 de dezembro de 2002 foram registrados no CIT/SC 219 casos de intoxicação por PQ. A média de registros entre 1984 a 1992 foi de 5,88 casos/ano. De 1993 a 2002 houve um aumento significativo no número de casos sendo a média neste período foi de 16,6 casos/ano (Figura 1).

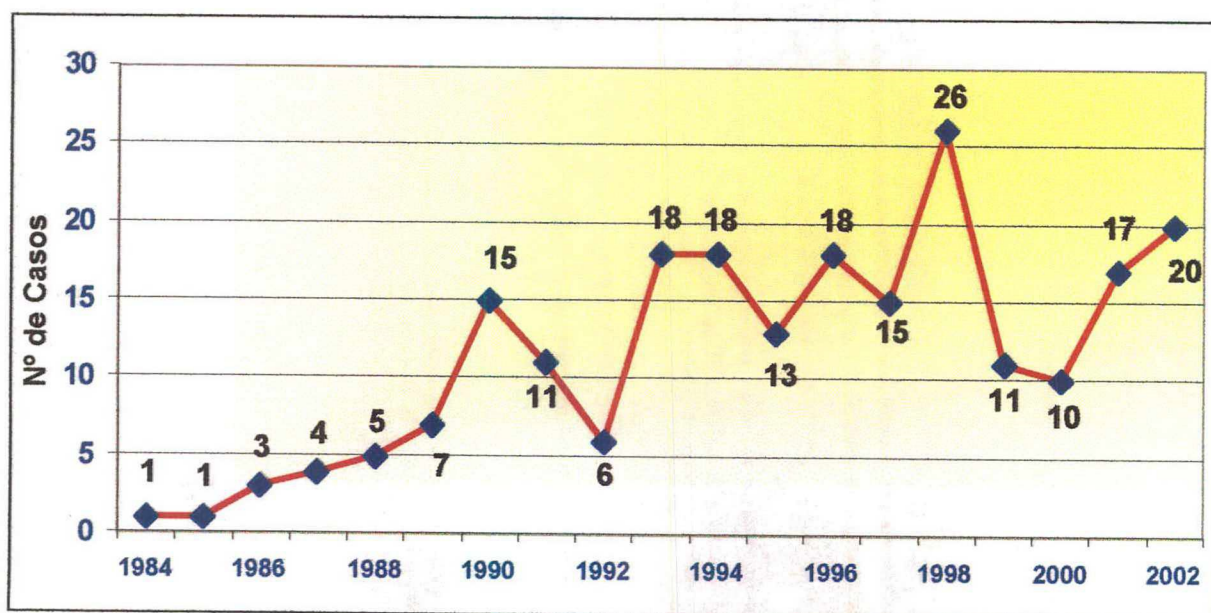


Figura 1: Distribuição anual dos casos de intoxicação por PQ, registrados no CIT/SC, de 1984 a 2002.

Os meses mais quentes do ano (dezembro, janeiro, fevereiro e março) foram responsáveis por 112 casos (51,1%). Abril, maio, junho e julho foram responsáveis por 38 casos (17,3%). Agosto, setembro, outubro e novembro por 69 casos (31,5%). (Figura 2)

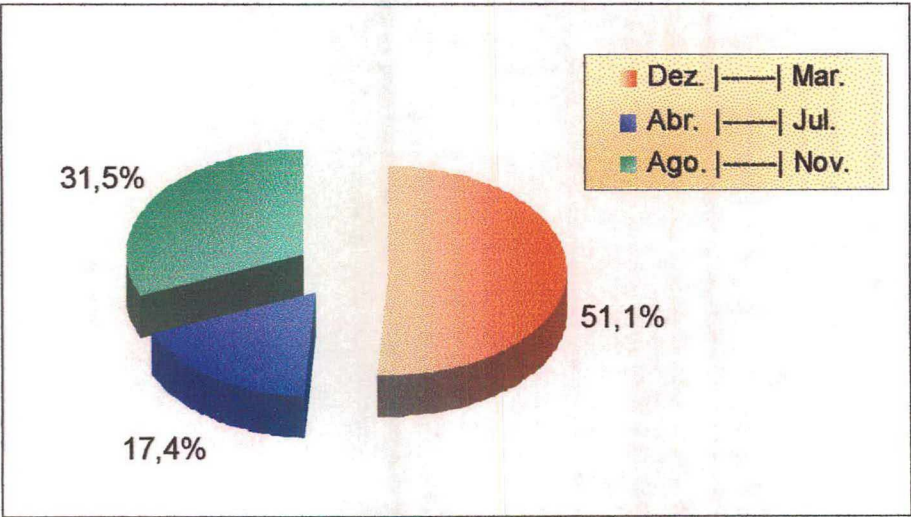


Figura 2: Distribuição sazonal dos casos de intoxicação por PQ, registrados no CIT/SC, de 1984 a 2002.

Quanto aos municípios onde ocorreram os casos de intoxicação, destaca-se Florianópolis com 31 casos, Joinville com 26 casos, Chapecó com 21 casos, Santo Amaro com 17 casos, Jaraguá do Sul com 15 casos e São José com 12 casos, sendo que estes 6 municípios juntos são responsáveis por mais da metade dos casos (55,7%). A figura 3 mostra os municípios que apresentaram pelo menos 4 casos notificados no período de janeiro de 1984 a dezembro de 2002.

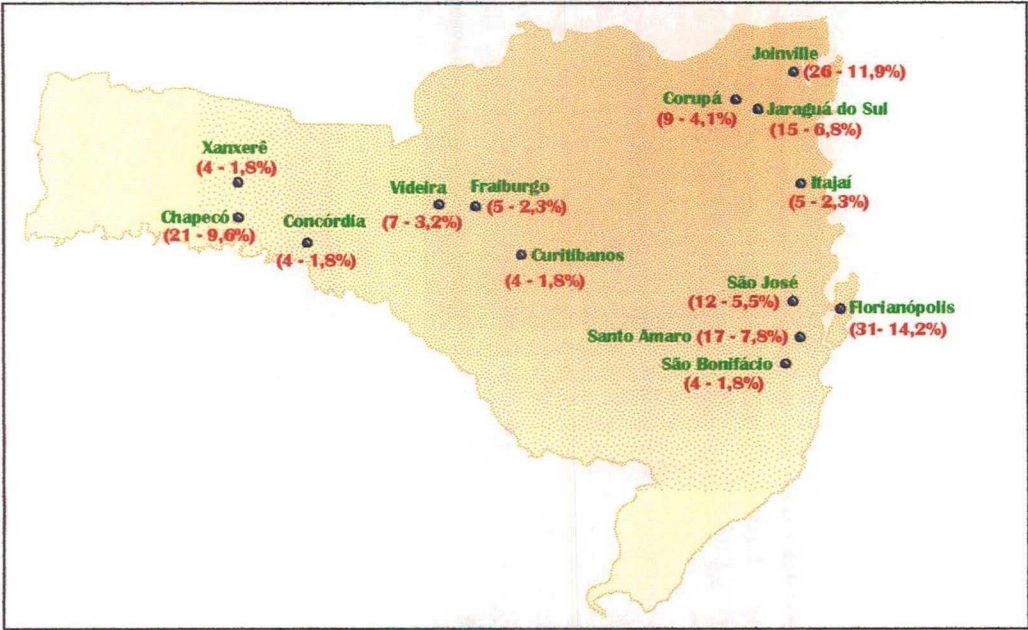


Figura 3: Municípios de Santa Catarina com mais de 3 casos de intoxicação por PQ, registrados no CIT/SC, de 1984 a 2002.

Os casos de intoxicação são mais comuns no sexo masculino com 170 casos (77,6%), dos quais 124 ocorreram na zona rural e 32 em zona urbana. Entre os casos que acometeram pacientes do sexo feminino, houve um mesmo número de casos para a zona urbana e rural, com 19 casos registrados em cada uma (Figura 4).

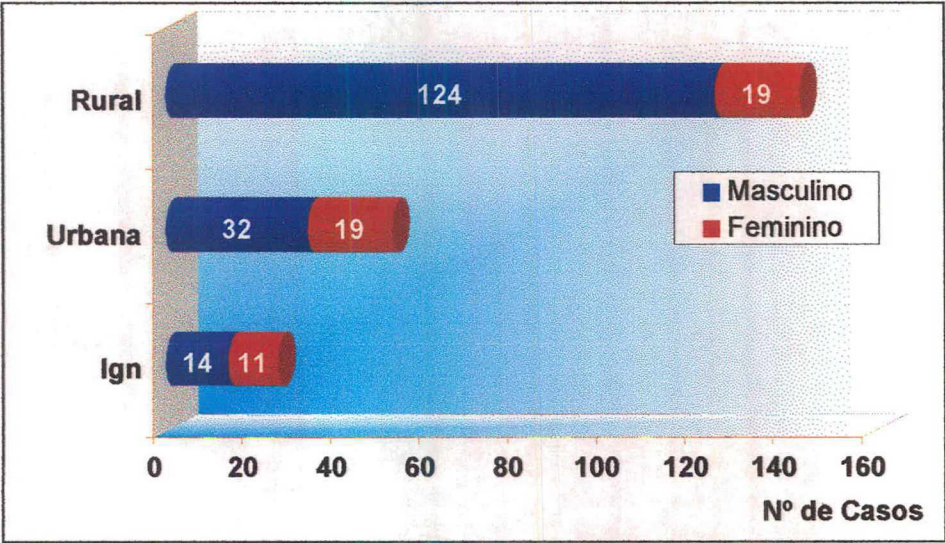


Figura 4: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ, segundo zona de ocorrência e sexo. CIT/SC, de 1984 a 2002.

A faixa etária mais acometida foi a de 20 a 39 anos, com 52,9% dos casos. O sexo feminino superou o sexo masculino apenas na faixa etária dos adolescentes com 15 a 19 anos, com 52,1% dos casos. A faixa etária dos 20 a 29 anos registrou um predomínio ainda maior do sexo masculino com 86,5% dos casos de intoxicação. (Figura 5)

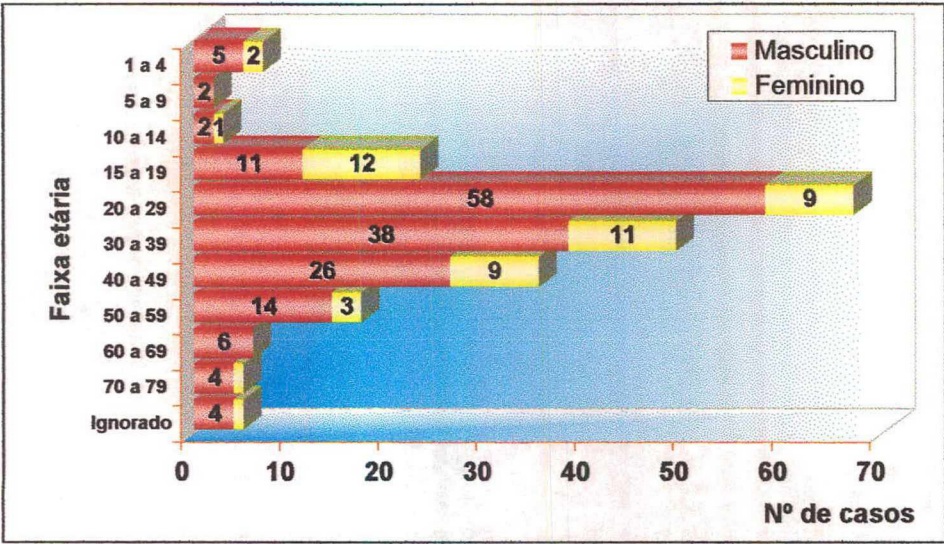


Figura 5: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ, segundo faixa etária e sexo. CIT/SC, de 1984 a 2002.

Quanto à circunstância, 43,8% (96) dos casos de intoxicações foram por tentativa de suicídio e 40,1% (88) ocupacionais. Das tentativas de suicídio, 56 (58,3%) evoluíram ao óbito, enquanto, dentre os casos ocupacionais, apenas 3 (3,3%) foram fatais. (Tabela 1). A faixa etária dos 20 aos 39 anos teve o maior número das tentativas de suicídio (58,3%) e o maior número das intoxicações ocupacionais (53,9%) (Tabela 2).

TABELA 1: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO CIRCUNSTÂNCIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, DE 1984 A 2002.

Circunstância	Evolução Clínica					Total
	Alta/Cura	Cura N. Confirmada	Desc.	Seqüela	Óbito	
Acidental	16	12	1	0	4	33
Ocupacional	48	28	8	1	3	88
Tentativa Suicídio	32	4	4	0	56	96
Desconhecida	2	0	0	0	0	2
Total	98	44	13	1	63	219

FONTE: CIT/SC, janeiro de 1984 a dezembro de 2002.

TABELA 2: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO FAIXA ETÁRIA E CIRCUNSTÂNCIA. CIT/SC, DE 1984 A 2002.

Faixa Etária	Circunstância				Total
	Acidental	Ocupacional	Suicídio	Desconhecida	
1 a 4	7	-	-	-	7
5 a 9	2	-	-	-	2
10 a 14	1	2	-	-	3
15 a 19	4	8	11	-	23
20 a 29	5	28	33	1	67
30 a 39	6	20	23	-	49
40 a 49	1	14	20	-	35
50 a 59	2	10	5	-	17
60 a 69	2	3	-	1	6
70 a 79	1	1	3	-	5
Desconhecido	1	3	1	-	5
Total	32	89	96	2	219

FONTE: CIT/SC, janeiro de 1984 a dezembro de 2002.

Dos 219 casos de intoxicação por PQ, 134 acometeram agricultores, dos quais 32 evoluíram a óbito (23,8%). Quarenta e quatro (44) pacientes não tiveram registrada a

ocupação, dos quais 20 foram a óbito (45,4%) (Tabela 3). Cento e quarenta e três casos (143) ocorreram no meio rural com 30 óbitos (20,9%), 51 no meio urbano com 21 óbitos (41,1%) (Figura 6).

TABELA 3: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO OCUPAÇÃO E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, DE 1984 A 2002.

Ocupação	Evolução Clínica					Total
	Alta/Cura	Cura N. Confirmada	Seqüela	Óbito	Desc.	
Comerciantes	1	0	0	1	0	2
Empregada doméstica	0	0	0	1	1	2
Operador de Máquinas	1	0	0	1	1	3
Desempregado	0	1	0	1	0	2
Estudante 1º grau	0	2	0	0	0	2
Jardineiro	1	1	0	0	1	3
Estudante 2º grau	4	1	0	0	0	5
Outros*	2	2	0	3	0	7
Do lar	4	0	0	3	0	7
Menor de 7 anos	7	0	0	1	0	8
Desconhecido	20	3	0	20	1	44
Agricultor	58	34	1	32	9	134
Total	98	44	1	63	13	219

FONTE: CIT/SC, janeiro de 1984 a dezembro de 2002.
*Ocupações que registraram apenas 1 (um) caso de intoxicação por PQ.

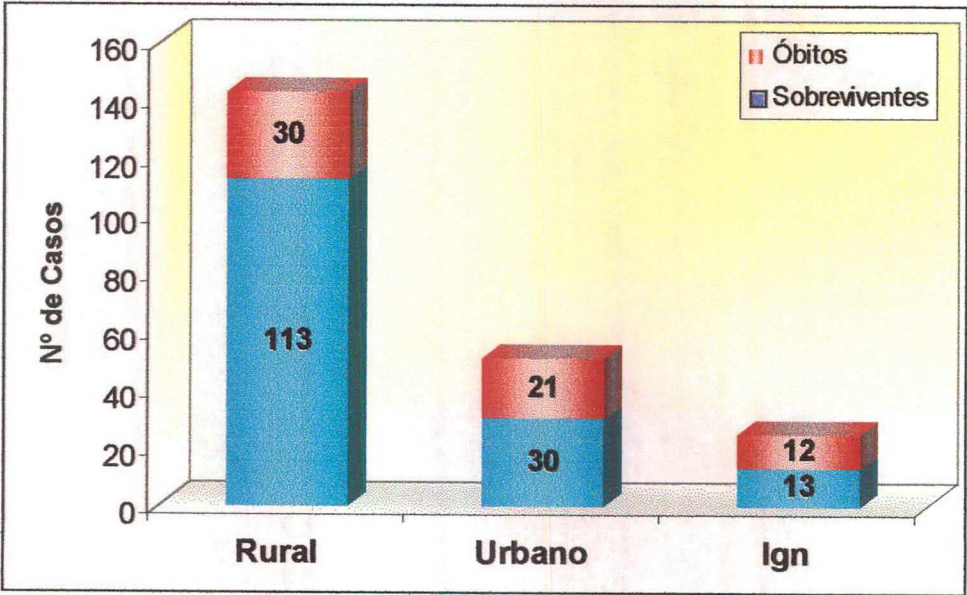


Figura 6: Distribuição das intoxicações por PQ, segundo zona de ocorrência e número de sobreviventes/óbitos. CIT/SC, de 1984 a 2002.

Quanto à via de exposição, 105 casos foram por via oral, dos quais 59 evoluíram ao óbito (56,1%), 89 por via cutânea com 3 óbitos (3,3%). Setenta e oito (78) pessoas tiveram registro de mais de uma via de exposição, das quais 77 tiveram duas vias associadas e 1 indivíduo teve três vias de contato. (Tabela 4)

TABELA 4: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO AS VIAS DE EXPOSIÇÃO E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, 1984 A 2002.

Evolução Clínica	Vias de Exposição									Total
	Oral	Cutânea + Resp.	Resp.	Cutânea	Ocular	EV	Oral + Resp.	Oral + Cut.	Resp. + Cut. + Ocul.	
Alta/Cura	38	41	10	6	2	0	0	0	1	98
Cura N. Confirmada	4	25	5	5	5	0	0	0	0	44
Seqüela	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Óbito	57	1	0	1	0	2	1	1	0	63
Desconhecido	4	7	2	0	0	0	0	0	0	13
Total	103	75	17	12	7	2	1	1	1	219

FONTE: CIT/SC, período janeiro de 1984 a dezembro de 2002.

Houve relato da dose ingerida em apenas 80 (36,5%) casos de intoxicação por PQ. A dose ingerida relatada variou de 2 a 300ml em 46 casos, com registros de sobrevivência com doses de até 25ml. Acima desta dose houve 16 óbitos (Tabela 5). Também foram registrados 34 casos de ingesta de doses relatadas em goles ou volumes de recipientes, com 16 óbitos. (Tabela 6)

TABELA 5: DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO A QUANTIDADE RELATADA E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, 1984 A 2002.

Quantidade relatada	Alta/cura	Cura não confirmada	Óbito	Desconhecido	Total
< 10 ml	5	1	1	0	7
10 ---- 20 ml	6	1	5	3	15
20 ---- 30 ml	2	0	5	0	7
30 ---- 50 ml	0	0	3	0	3
50 ---- 100 ml	0	0	5	0	5
100 ---- 200 ml	0	0	6	0	6
200 ---- 300 ml	0	0	2	1	3
Total	13	2	27	4	46

FONTE: CIT/SC, período janeiro de 1984 a dezembro de 2002.

TABELA 6:DISTRIBUIÇÃO DAS INTOXICAÇÕES POR PQ, SEGUNDO A DOSE RELATADA E EVOLUÇÃO CLÍNICA. CIT/SC, 1984 A 2002.

Dose relatada	Alta/cura	Cura não confirmada	Óbito	Total
1 colher de chá	1	0	0	1
1 copo	2	0	4	6
1 gole	6	1	2	9
1 tampa	1	0	1	2
1 vidro de xarope	0	0	1	1
1/3 de vidro	1	0	0	1
¼ de vidro	0	0	1	1
2 dedos	2	0	1	3
2 goles	2	0	1	3
4 goles	0	0	1	1
Meia colher	0	1	0	1
Meio copo	2	0	3	5
Total	16	2	16	34

FONTE: CIT/SC, janeiro de 1984 a dezembro de 2002.

Quanto ao tipo de exposição, 185 (84,4%) casos de intoxicação por PQ foram agudos, dos quais 180 apresentaram manifestações clínicas (Figura 7).

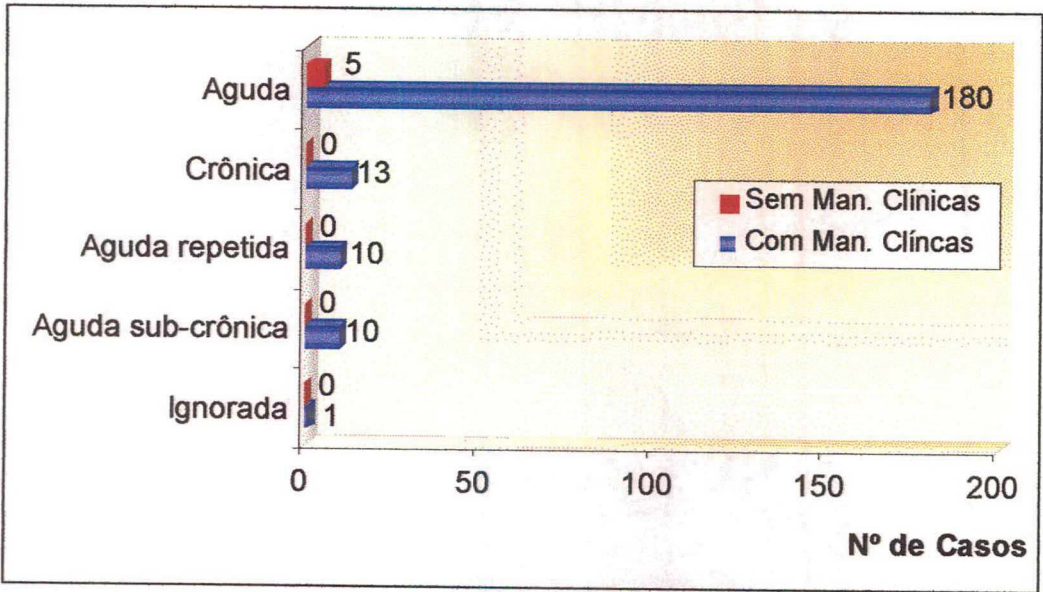


Figura 7: Distribuição das intoxicações por PQ segundo o tipo de exposição e manifestações clínicas. CIT/SC, de 1984 a 2002.

A figura 8 mostra a evolução clínica dos casos e os dias de internação. Dos 219 casos de intoxicação por PQ 63 evoluíram a óbito (28,7%), dos quais 39 faleceram até o quinto dia e 24 faleceram com 6 dias ou mais de internação. Houve 3 relatos de óbitos sem internação. Foram internados 155 (70,9%) pacientes, com tempo médio de internação de 6 dias.

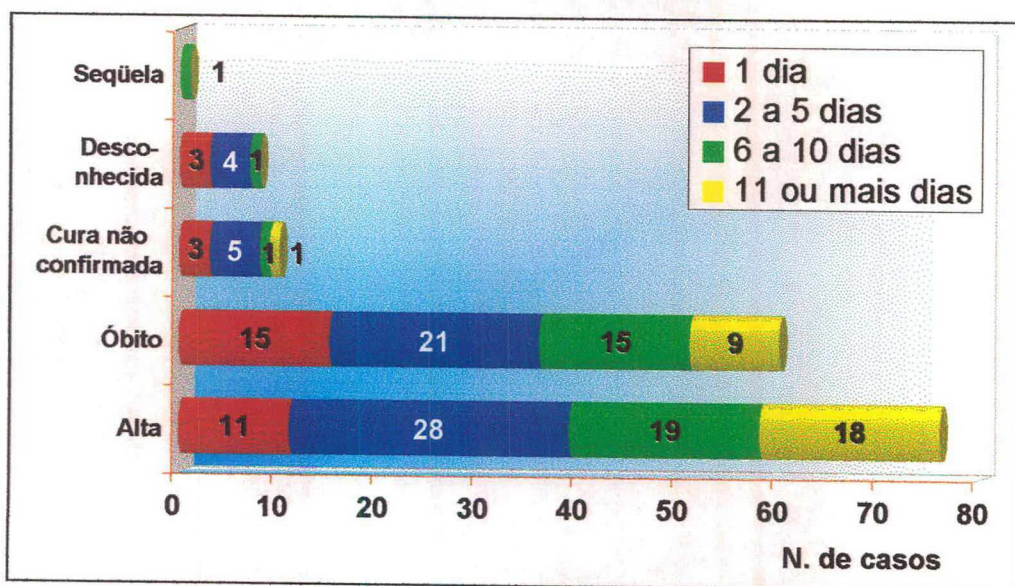


Figura 8: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo a evolução e dias internados. CIT/SC, de 1984 a 2002.

A análise qualitativa do PQ na urina dos pacientes foi realizada em 27 amostras, com resultado positivo em 19 análises. Manifestações clínicas ocorreram em 97,7% dos casos, sendo as mais comuns as lesões em mucosa do TGI, dor abdominal, vômitos, náuseas, odino/disfagia, dispnéia, cefaléia e oligúria. Os principais diagnósticos sindrômicos foram insuficiência hepática, renal e respiratória. (Figuras 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 e 16).

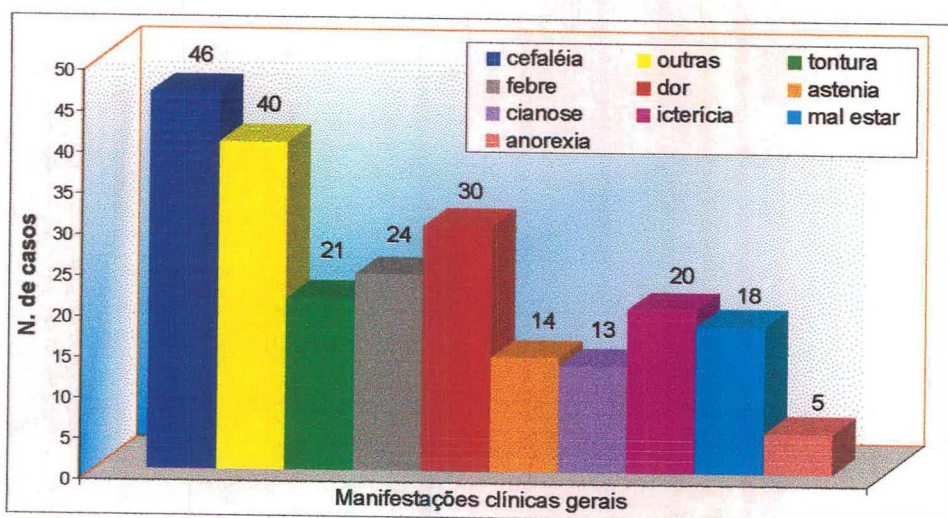


Figura 9: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas gerais. CIT/SC, de 1984 a 2002.

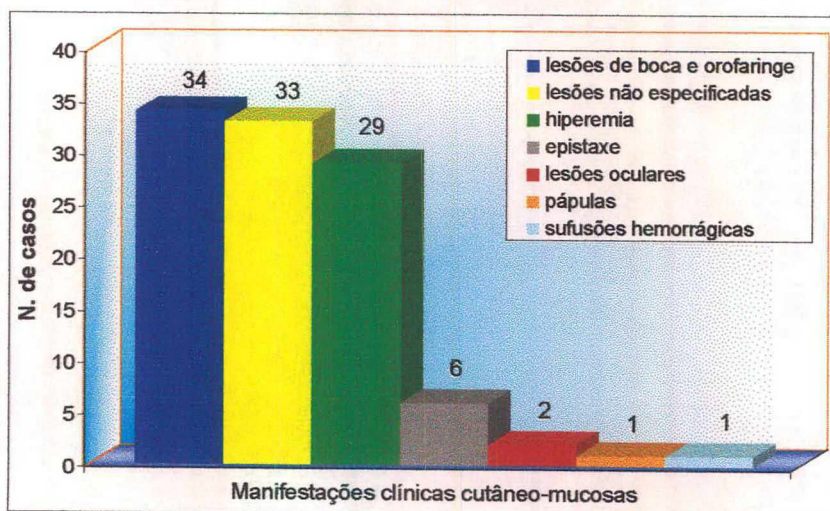


Figura 10: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas cutâneo-mucosas. CIT/SC, 1984 a 2002.

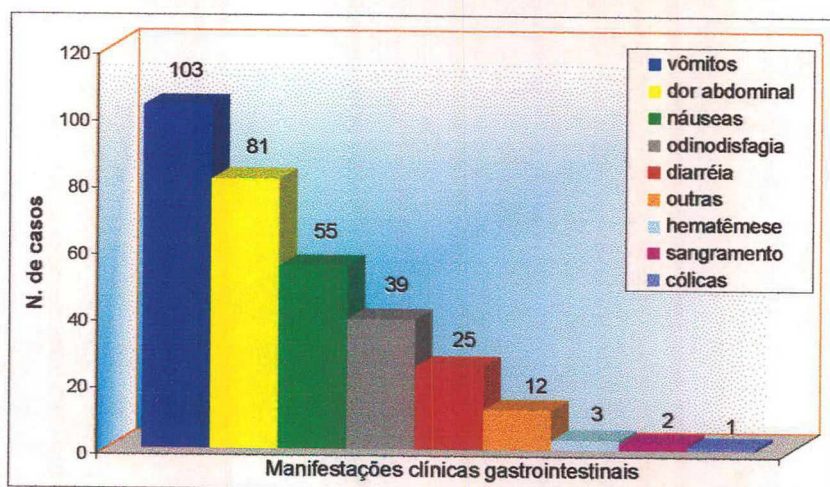


Figura 11: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas gastrointestinais. CIT/SC, 1984 a 2002.

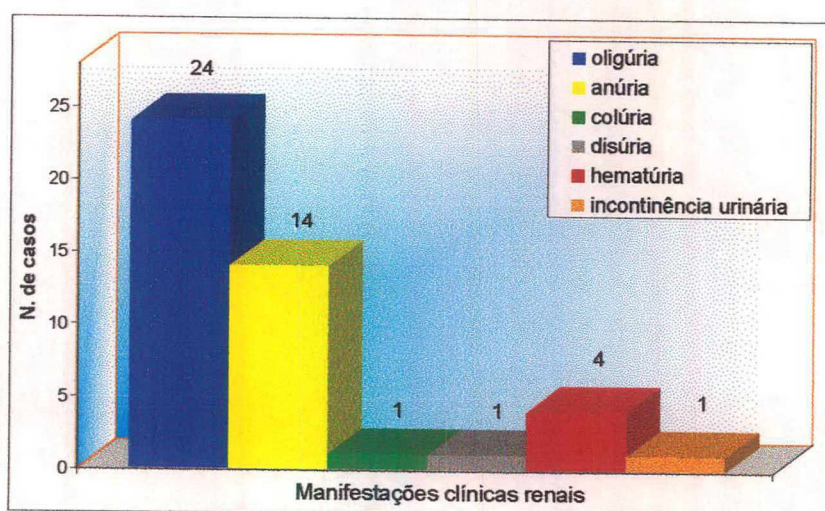


Figura 12: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas renais. CIT/SC, 1984 a 2002.

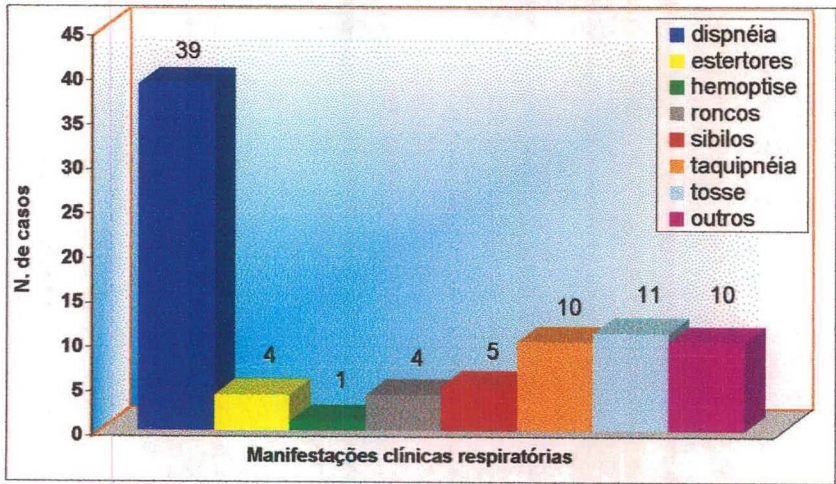


Figura 13: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas respiratórias. CIT/SC, 1984 a 2002.

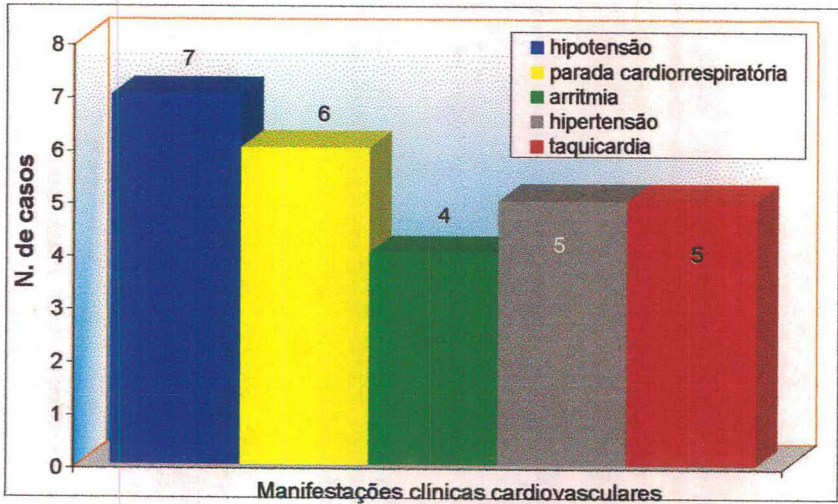


Figura 14: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas cardiovasculares. CIT/SC, 1984 a 2002.

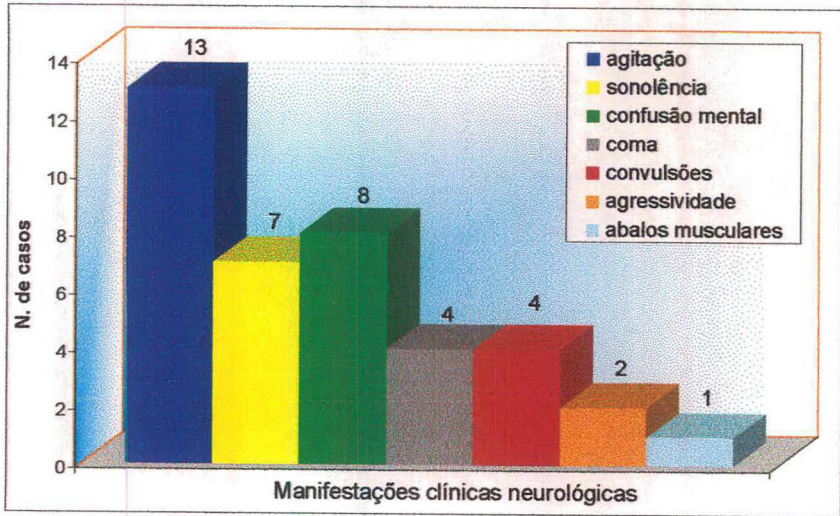


Figura 15: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo as manifestações clínicas neurológicas. CIT/SC, 1984 a 2002.

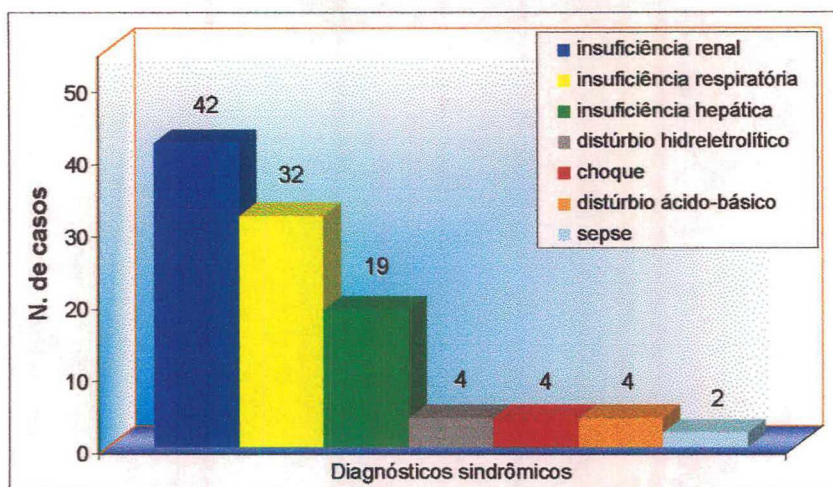


Figura 16: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo os diagnósticos sindrômicos. CIT/SC, de 1984 a 2002.

Quanto ao tratamento, dos 155 pacientes internados, em 47 (30,3%) foi feito lavagem gástrica, em 24,5% Terra de Füller, corticosteróides em 30,3%, vitamina C em 22,6%, vitamina E em 18%. O tratamento suportivo e sintomático foi utilizado em 115 (74,1%) pacientes.(Figura 17).

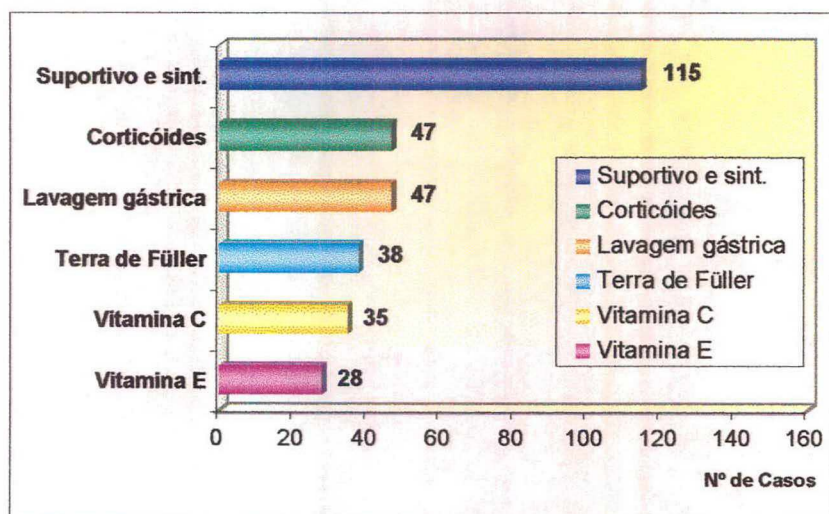


Figura 17: Distribuição dos casos de intoxicação por PQ segundo o tratamento instituído. CIT/SC, de 1984 a 2002.

6 DISCUSSÃO

O delineamento desse estudo possibilitou a avaliação da incidência das intoxicações por PQ registradas no CIT/SC, bem como suas relações com circunstância, tipo de exposição, sintomas associados e evolução.

Os principais achados do presente estudo foram a maior ocorrência das intoxicações no meio rural, em indivíduos do sexo masculino, com frequência semelhante entre as circunstâncias tentativa de suicídio e ocupacional e alta letalidade associada a uma dose relativamente baixa.

No período do estudo, o CIT/SC registrou 6.165 casos de intoxicação por agrotóxicos em Santa Catarina, com 180 óbitos, registrando uma letalidade de 2,9%. Desses 180 óbitos, 63 foram devido à intoxicação por PQ, sendo responsável por 35% dos óbitos por agrotóxicos nestes 19 anos⁽⁸⁾. Um estudo feito na Inglaterra e Gales, mostrou uma porcentagem ainda mais relevante, apontando o paraquat como responsável por 75% das mortes por pesticidas nestes países⁽²¹⁾. Um estudo desenvolvido em 1997, enfatizou a alta letalidade causada pelo paraquat, e demonstrou que a classe dos herbicidas era responsável por 8% das intoxicações por agrotóxicos e por 25% dos óbitos por agrotóxicos, nos EUA, fato que corrobora com os resultados desse trabalho⁽¹⁾. Percebe-se que a letalidade por agrotóxicos (2,9%) contrasta com a letalidade exclusiva por PQ (28,7%), sendo esta aproximadamente 10 vezes maior que a primeira. Excluindo-se o PQ da análise das intoxicações por agrotóxicos, haveria uma redução no número de casos de apenas 3,5%, enquanto a letalidade diminuiria de 2,9% para 1,9%. No período de 1986 a 1996, o SINITOX registrou uma letalidade para as intoxicações em geral de 0,8%, enquanto para os agrotóxicos a taxa foi de 3,1%, muito parecida com a encontrada no CIT/SC, no período desse estudo⁽²²⁾. Num estudo global sobre a morbimortalidade aguda dos pesticidas, registraram uma letalidade de 4,3%⁽²³⁾.

No ano de 2000, o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas, através da Rede Nacional dos Centros de Controle de Intoxicações (Rede SINITOX), registrou 72.786 casos de intoxicação humana no Brasil, sendo que os agrotóxicos contribuíram com 10,8% dos casos, ficando em terceiro lugar no número de intoxicações e em primeiro lugar na letalidade registrada no ano⁽²²⁾. Os agrotóxicos ocupam o primeiro lugar entre os óbitos por intoxicações no Brasil⁽²⁴⁾.

É importante ressaltar que mesmo sendo o CIT/SC um órgão amplamente divulgado pela comunidade médica em Santa Catarina, esses 19 anos de estudo podem não contemplar a

totalidade das intoxicações por PQ existentes, uma vez que a notificação não é compulsória e a procura aos Centros de Intoxicações é feita com o objetivo de buscar informações quanto à conduta. Fatores como desconhecimento por parte do profissional da saúde quanto à existência do Centro de Informações Toxicológicas, desconhecimento da gravidade da intoxicação, experiências anteriores ou casos severos em que o paciente já chega sem vida no hospital, podem contribuir para o não registro de alguns casos, porém a gravidade da intoxicação por PQ é um fato que certamente faz com que haja necessidade da busca de informações especializadas junto a um Centro Toxicológico, diminuindo a não notificação, proporcionando um estudo muito próximo da realidade.

O atendimento aos profissionais de saúde, com exceção dos profissionais do Hospital Universitário, é feito via telefone, onde além de passar as informações referentes à intoxicação e à conduta, o plantonista do CIT/SC levanta dados do paciente e da intoxicação. Esses dados são registrados no banco de dados do CIT/SC, passando posteriormente por uma revisão. Nem todos os dados necessários são obtidos no momento que o profissional médico liga em busca das informações, pois muitas vezes, por tratar-se de uma situação de urgência, a coleta de dados por parte do CIT/SC fica em segundo plano quanto ao fornecimento e troca de informações. Soma-se a isto o fato do paciente, nos casos de suicídio, não revelar muitos detalhes na admissão. Tudo isso pode justificar o número de dados ignorados ou desconhecidos. O CIT/SC além de prestar informações num primeiro atendimento aos profissionais da saúde, também tem como norma acompanhar a evolução dos casos e se necessário auxiliar nas condutas médicas, o que aumenta a possibilidade de recuperação dos dados faltantes, diminuindo o número de variáveis com valores ignorados.

O PQ é usado em mais de 130 países do mundo ⁽¹²⁾, sendo um problema sério com relação a intoxicação nas tentativas de suicídio, principalmente em países como Samoa do Leste, Sri Lanka, Malásia, Japão ⁽⁵⁾, chegando a uma taxa de mortalidade de 20/milhão de habitantes na Coreia ⁽²⁵⁾ e no sudeste do estado de Chiapas no México e 47/milhão de habitantes nas ilhas Fiji ⁽²⁶⁾. Em Santa Catarina, o número de intoxicações por PQ teve aumento significativo na década de 90. De 1984 a 1992, o CIT/SC registrou uma média de 5,88 casos/ano, tendo um aumento registrado para 16,6 casos/ano no período de 1993 a 2002. Esses dados sugerem que o uso de agrotóxicos vem aumentando nas lavouras e nos cultivos, sendo talvez o principal determinante para o aumento no número de intoxicações por PQ.

Os meses do ano mais quentes (dezembro, janeiro, fevereiro, e março) registraram o maior número de casos, sendo responsável por mais da metade dos casos de intoxicação (51,1%). Não foi encontrado na literatura dados semelhantes quanto a sazonalidade das intoxicações por PQ. Muito provavelmente esse aumento do número de casos nos meses mais quentes deva-se ao aumento da utilização do produto nas lavouras que acontecem na primavera e no verão.

Com relação à distribuição geográfica das intoxicações, ocorre um predomínio das intoxicações nas regiões litorâneas do Estado. O município com maior número de casos notificados foi Florianópolis com 31 casos (14,2%), seguido por Joinville com 26 casos (11,9%). Florianópolis, Joinville, Santo Amaro da Imperatriz, Jaraguá do Sul, São José e Corupá juntos são responsáveis por 110 casos de intoxicação, ou seja, por 50,2% dos casos.

O perfil do paciente intoxicado por PQ corresponde ao adulto masculino, jovem e trabalhador rural, concordando com a literatura atual ^(6,26,27,28). A intoxicação em pacientes do sexo masculino foi responsável por 77,6% dos casos, a zona rural registrou 143 casos (65,2%), podendo esse número ser ainda maior, uma vez que 25 registros tiveram zona de ocorrência ignorada. A faixa etária mais acometida foi a de 20 a 39 anos, com 52,9% dos casos de intoxicação, seguida pela faixa dos 40 a 49 anos. O sexo feminino teve maior número de casos apenas entre os adolescentes de 15 a 19 anos, com 52% dos casos.

Dos 219 casos de intoxicação por PQ, 96 (43,8%) foram por tentativa de suicídio, das quais 56 (58,3%) evoluíram a óbito, corroborando com dados da literatura ^(6,26,29). As circunstâncias acidental e ocupacional somaram 119 (54,3%) pacientes, dos quais 7 evoluíram a óbito (5,8%). As tentativas de suicídio foram mais comuns na faixa etária dos 20 a 39 anos com 56 casos (58,3%). Esses dados mostram a alta letalidade nas tentativas de suicídio e o alto número de casos ocupacionais e acidentais, com óbitos, o que evidencia a falta de rigor na venda, no preparo técnico e no manuseio do PQ. Em estudo feito no estado de Chiapas/México, demonstraram que 56% das intoxicações por PQ foram por tentativa de suicídio, com uma letalidade de 78%, e relatos de armazenamento do PQ em suas casas ou no quintal da residência, e até mesmo embaixo da cama. Em metade dos casos o PQ estava armazenado em outros locais, como garrafas de refrigerante. Em 50% dos casos o PQ havia sido comprado em loja agropecuária e em 87% dos casos a instrução de uso foi orientado por um amigo. Apenas 25% sabiam preparar a diluição correta para o uso ⁽²⁶⁾. Em estudo de 15 casos letais por intoxicação não intencional por PQ na Costa Rica, mostrou que em 5 casos houve confusão de recipientes, 2 comeram com as mãos contaminadas por PQ, 1 bebeu em copo contaminado, 1

fazendo sucção para transferência de recipientes, 1 borrifando PQ em face e boca, 2 casos por via inalatória onde não se conseguiu evidenciar outra via, 3 casos por contato cutâneo em pernas ou costas e 1 caso de aplicação sem proteção, com lesão nas pernas⁽¹²⁾.

A maioria das intoxicações ocorreu com agricultores, 134 casos (61,1%), com 32 óbitos (23,8%). O meio rural registrou uma letalidade de 20,9% e o meio urbano 41,1%, fato que se deve a uma maior proporção das tentativas de suicídio no meio urbano e um grande número com circunstância ocupacional ou acidental no meio rural. Houve registro de uma morte de criança menor de sete (7) anos.

A via de intoxicação mais utilizada foi a oral com 105 casos e 59 (56,1%) óbitos, concordando com relatos na literatura^(6,13,25). A via cutânea foi responsável por 89 casos e 3 mortes (3,3%), porém houve apenas uma morte por via cutânea exclusiva. Também ocorreu dois óbitos por via endovenosa.

Houve relato da dose ingerida em apenas 80 (36,5%) casos de intoxicação por PQ, que variou de 2 a 300ml e de 1 colher de chá a um vidro de xarope. Acima de 25 ml não houve registro de sobreviventes, totalizando 16 óbitos. Doses de 25 ml ou menos somaram 11 óbitos, com um caso de morte com ingesta de apenas 3ml. Houve 2 registros de sobreviventes com ingesta de um copo e 6 sobreviventes e 2 mortes com a ingestão de 1 gole (15 a 20 ml)⁽²⁵⁾. Também houve 2 sobreviventes com ingestão de 1 copo de PQ, fato que se deve provavelmente à diluição ou mistura que acontece com outros líquidos, principalmente com álcool^(25,27). Podemos concluir que a ingestão acima de 25 ml foi letal para todos os casos e a ingestão de 1 gole é o limite entre os sobreviventes e os casos letais. É conveniente lembrar que as doses ingeridas relatadas não traduzem com fidelidade a real dose ingerida, pois é relatada pelo paciente ou quantificada pelo médico em caráter subjetivo e muitas vezes a ingestão de PQ acontece misturada com outras substâncias. Contudo, neste estudo, a dose letal corrobora com dados da literatura, que é a ingestão de cerca de 15 a 20 ml de PQ a 20% (3,4,5,9,13).

Dos 219 casos de intoxicação por PQ, 155 (70,7%) foram internados com um tempo médio de internação de 6 dias. Do total de casos, em apenas um não foi possível saber o tempo de internação. Também em apenas um caso foi relatado seqüela, porém esse dado não demonstra a realidade, pois como o seguimento dos pacientes pelo CIT/SC é feito via telefone e apenas durante o período de internação, não temos dados fidedignos sobre seqüelas nos pacientes intoxicados por PQ. Aconteceram 63 óbitos, com uma letalidade geral de 28,7%. Dentre os óbitos, três (3) não foram internados. Dentre os 60 internados que faleceram, a

média de sobrevida intra-hospitalar foi de 5,7 dias. De 39 pacientes que foram a óbito em até 5 dias e de 54 pacientes que morreram em até 10 dias, a morte ocorreu mais por falência multi-orgânica aguda do que por insuficiência respiratória em consequência da fibrose pulmonar. Observaram num estudo de 37 pacientes com intoxicação moderada a severa por PQ, que a maioria dos óbitos ocorreram no prazo de uma semana, com uma mediana de 3 dias, sendo a falência de múltiplos órgãos aguda a principal causa ⁽⁶⁾. Dos 105 pacientes que ingeriram PQ, apenas 4 não internaram, dos quais 3 foram letais e 1 não manifestou ou não foi registrado sintomas. Dos 101 que internaram, a média de internação foi de 7,3 dias. A intoxicação por PQ demanda uma alta frequência de internação e permanência hospitalar, principalmente na ingesta oral, criando grandes custos à instituição em que o paciente se encontra.

A análise qualitativa do PQ (paraquatúria) na urina foi realizada em 27 amostras, com 19 análises positivas. A paraquatúria positiva confirma o diagnóstico de intoxicação por PQ, mas o resultado negativo não exclui a intoxicação, sendo a história e o exame físico soberanos. Há relatos na literatura que revelam não haver diferença estatisticamente significativa no índice de positividade do teste entre pacientes com intoxicação moderada a severa por PQ que sobreviveram e os que vieram a falecer ⁽⁶⁾. A paraquatúria deve ser feita nas primeiras 24 horas da intoxicação ⁽⁹⁾.

Com relação às manifestações clínicas, elas ocorreram em 97,7% dos pacientes. Os principais sinais e sintomas achados neste estudo se equivalem são equivalentes aos descritos na literatura ^(3,4,5,13,28). Os principais achados foram vômitos, dor abdominal, náuseas, cefaléia, dispnéia, oligúria ou anúria, lesões em boca e orofaringe, dor, odino-disfagia, febre, tontura e icterícia. Os principais diagnósticos sindrômicos foram a insuficiência renal, respiratória e hepática. Também houve relatos de distúrbios ácido-básico, choque, distúrbios hidreletrolíticos e dois casos de sepse. É preciso ressaltar que sendo o CIT/SC um órgão que presta atendimento e acompanha os casos de intoxicação na maioria das vezes via telefone, muitas informações relativas a evolução dos sinais e sintomas do paciente podem não ter sido descritas pelo médico assistente ou não devidamente perguntadas pelo plantonista do CIT/SC. Contudo, os dados descritos foram condizentes com os dados da literatura e proporciona o perfil das principais manifestações clínicas do paciente intoxicado por PQ.

Quanto ao tratamento instituído nos 155 pacientes internados, foi realizado lavagem gástrica em 47 (30,3%), Terra de Füller em 24,5%, corticosteróides em 30,3%, vitamina C em 22,6%, e vitamina E em 18%. Medidas de controle e suportivas foram realizadas em 115

(74,1%) pacientes. Houve casos em que foram utilizados pulso de corticosteróides e ciclofosfamida, além de n-acetilcisteína e outros imunossupressores como medidas de prevenção da lesão pulmonar. Diurese forçada, diálise peritoneal e hemodiálise também foram utilizados na tentativa de depuração do PQ. Observamos nesse estudo que as medidas de remoção extra-corpórea do PQ, como a hemoperfusão, a hemodiálise e a diurese forçada são praticamente inutilizadas em SC. Apenas a hemodiálise e diálise peritoneal, quando feita, foi devido à insuficiência renal e não na tentativa de eliminar o PQ do organismo. Também as drogas antioxidantes e imunossupressoras e seus protocolos de aplicação terapêutica foram muito pouco utilizadas. Creditamos a este fato, muitas vezes a falta de suporte material e técnico para os procedimentos de depuração plasmática, à falta do medicamento nas instituições, a desinformação e descrédito no tratamento, além da demora na instituição terapêutica. É consenso na literatura hoje, que a principal medida para diminuir a mortalidade na intoxicação por PQ é a prevenção da absorção o mais rápido possível, com lavagem gástrica, terra de Füller ou carvão ativado e catárticos. Como já foi dito, deve-se instituir procedimentos para aumentar a depuração plasmática de PQ, como diurese forçada, com soro, furosemida ou manitol, além de hemodiálise/hemoperfusão com carvão ativado ^(3,4,16,30). Dessas técnicas, a hemoperfusão com carvão ativado é a mais eficaz ⁽¹⁶⁾. Estudos mostraram que a hemoperfusão precoce prolongada, com carvão ativado diminuiu a mortalidade em cachorros intoxicados por PQ.⁵ Estudos em seres humanos que foram submetidos à hemoperfusão prolongada nas primeiras 24 horas, mostraram reduzir a gravidade e o tempo de sobrevivência, porém não houve alteração significativa na letalidade ⁽³¹⁾. Com relação à utilização de fármacos, já foram testados vários medicamentos imunossupressores, antioxidantes e citostáticos. A n-acetilcisteína ⁽¹⁷⁾, melatonina ⁽³²⁾, ambroxol ⁽³³⁾, carboximetilcisteína ⁽³⁴⁾, vitamina E ⁽³⁵⁾ e vitamina C ⁽⁴⁾, a deferoxamina ⁽⁴⁾, entre outras parecem ter efeito protetor in vitro, porém ainda faltam comprovações em vivo e/ou estudos clínicos rigorosos. Dos medicamentos disponíveis, a metilprednisolona, a dexametasona e a ciclofosfamida, principalmente quando associadas com medidas de descontaminação e eliminação extra-corpórea, parecem reduzir a mortalidade. Há relato de sobrevivência, em caso de intoxicação moderada a severa, devido a pulsos de metilprednisolona e ciclofosfamida associado a pulsos prolongados de dexametasona ⁽¹⁹⁾. Em estudo com 33 pacientes intoxicados moderada ou severamente por PQ e onde todos receberam medidas gerais e 8 horas de hemoperfusão nas primeiras 24 horas, 16 pacientes receberam pulsoterapia com metilprednisolona e ciclofosfamida, apresentando uma letalidade de 25%. Os 17 pacientes do

grupo controle, tiveram uma letalidade de 70,6% ⁽³⁶⁾. Outro estudo feito em ratos, mostrou que naqueles que receberam 10mg/kg de PQ intraperitoneal e 2mg/kg de metilprednisolona precocemente, todos sobreviveram após 30 dias, porém naqueles que receberam 25mg/kg de PQ, mesmo com o corticóide, todos morreram em menos de 48 horas ⁽³⁷⁾. Há relato de sobrevivência com uso de hemodiálise, deferoxamina e n-acetilcisteína ⁽³⁸⁾. Relato de sobrevivência onde o autor declara que o início precoce da terapêutica foi fator determinante do sucesso do tratamento ⁽³⁰⁾. Com estes dados pode-se recomendar quando da admissão de paciente com suspeita de intoxicação por PQ, fazer as medidas de descontaminação o mais precocemente possível, possibilitar a depuração plasmática do PQ, de preferência por técnica extra-corpórea como a hemoperfusão prolongada com carvão ativado ou hemoperfusão prolongada simples e iniciar precocemente a terapia medicamentosa com pulsos de metilprednisolona (1g/3dias), ciclofosfamida (15mg/kg/2dias) e pulsos prolongados de dexametasona (5mg/30dias) ⁽¹⁹⁾. Drogas anti-oxidantes devem ser usadas, como a n-acetilcisteína (principal efeito citoprotetor hepático) e a deferoxamina ^(3,4). Vitaminas C e E, não parecem ter benefício algum in vivo ^(4,18). Tudo parece mostrar que o sucesso do tratamento ocorre apenas com doentes que ingeriram quantidades moderadas de PQ e que tiveram tratamento adequado precoce em instituições com aparato técnico e suportivo.

A única medida hoje comprovadamente eficiente e que salva vidas é a prevenção. É de suma importância que o PQ, assim como qualquer outro agrotóxico, tenha a sua venda fiscalizada com rigor, controle de saída do produto e que o agricultor seja responsável pelo seu uso e armazenamento, além de receber treinamento com técnico especializado. Outras medidas como frascos com tampas com proteção contra o manuseio de crianças, diluição do PQ, formulações em gel ou sólidas podem diminuir o número de óbitos ⁽²⁶⁾. Este estudo observou um alto predomínio das tentativas de suicídio, com alta letalidade, indicando que o PQ tem sido usado como uma arma letal lícita para o auto-extermínio. Portanto, somente com medidas preventivas não haverá grande redução no número de óbitos por PQ, fato que só acontecerá se o produto for retirado do mercado.

7 CONCLUSÕES

- 1 Os agrotóxicos ocupam o primeiro lugar entre os óbitos por intoxicações no Brasil;
- 2 O PQ tem letalidade 10 vezes maior que a letalidade dos agrotóxicos em geral;
- 3 Houve um aumento significativo de casos na década de noventa;
- 4 A maioria dos casos de intoxicação são por via oral, nas tentativas de suicídio, com uma alta letalidade;
- 5 Foram registrados um alto número de casos por circunstância ocupacional e acidental, mostrando o despreparo do trabalhador rural no manuseio do herbicida;
- 6 O perfil da pessoa intoxicada por PQ é o paciente jovem, entre 20 e 39 anos, masculino e trabalhador rural;
- 7 O tempo de internação é prolongado, com alto custo;
- 8 A maioria dos óbitos foram por intoxicação fulminante, ocorrendo em menos de uma semana da intoxicação, por falência de múltiplos órgãos;
- 9 Atualmente, apenas a instituição precoce do tratamento, naqueles doentes que ingeriram quantidades leves a moderadas, leva a uma esperança de sobrevida;
- 10 A alta letalidade associada a ausência de antídotos específicos, apontam para a necessidade de medidas rigorosas de prevenção e controle da venda;
- 11 Devido ao maior número de óbitos estar associado a tentativas de suicídio, mesmo com medidas rigorosas preventivas, há a possibilidade do número de mortes permanecer elevado, fato que aponta para a necessidade de se retirar esse produto do mercado.

REFERÊNCIAS

- 1 Schawartz WK, Smith GS. Agricultural and horticultural chemical poisonings mortality and morbidity in the United States. *Ann Emerg Med* 1997;29(2):232-38.
- 2 Vale JA, Meredith TJ, Buckley BM. Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. *Hum Toxicol* 1987; 6:41-7.
- 3 Serra A, Domingos F, Prata MM. Intoxicação por paraquat, *Acta Médica Portuguesa* 2003;16:25-32.
- 4 Honoré P, Hantson P, Fauville JP, Peeters A, Mahieu P. Paraquat poisoning. *Acta Clinica Belgica* 1994;49(5):220-8.
- 5 Tominack RL, Pond SM. Herbicides. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, editores com 116 colaboradores. *Goldfrank's: Toxicologic Emergencies*, 7th ed. New York (USA): McGraw-Hill, 2002. p.1393-410.
- 6 Branco V, Calretas S, Simão A, Santos JM, Santos A, Santos RM, Carvalho A, Reis C, Almiro E, Porto A. Intoxicação pelo Paraquat: casuística de um serviço de medicina interna. *Medicina Interna* 2001;8(2):71-75.
- 7 Nagao M, Takatori T, Wu B, Terazawa K, Gotouda H, Akabane H. Immunotherapy for the treatment of acute paraquat poisoning. *Hum Toxicol* 1989;8(2):21-23.
- 8 Banco de dados do CIT/SC. Florianópolis; 2004.
- 9 Amaral DA. Intoxicações por agrotóxicos: diagnóstico e tratamento [apostilado]. Florianópolis: CIT/SC; 1998. 44p.
- 10 Garnier R. Paraquat poisoning by inhalation or skin absorption. In: Bismuth C, Hall AH, editores. *Paraquat poisoning: mechanisms, prevention and treatment*. New York (USA): Marcel Dekker; 1995. p.211-34.
- 11 Tabak A, Taitelman U, Hoffer E. Percutaneous permeability to paraquat: in vitro experiments with human skin. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 1990; 9:301-11.
- 12 Wesseling C, Hogstedt C, Picado A, Johansson L. Unintentional fatal paraquat poisonings among agricultural workers in Costa Rica: report of 15 cases. *American Journal of Industrial Medicine* 1997;32: 433-41.
- 13 Andrade Filho A, Charnizon D. Paraquat. In: Andrade Filho A, Campolina D, Dias MB. *Toxicologia na prática clínica*. Belo Horizonte: Folium; 2001. p.257-62.
- 14 Corredoura AS, Moraes MF, Vieira R, Afonso A, Pinheiro MN, Graça JMP. Vasculite cutânea associada ao paraquat: um caso. *Medicina Interna* 2003;10(1):39-42.
- 15 Di Monte DA. The environment and parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins?. *Lancet Neurol* 2003;2(9):531-8.

- 16 Pinheiro I. Intoxicação por paraquat: revisão bibliográfica. *Medicina Interna* 2002;9(4):229-32.
- 17 Hoffer E, Baum Y, Tabak A, Taitelman U. N-acetylcysteine increases the glutathione content and protects rat alveolar type II cells against paraquat-induced cytotoxicity. *Toxicology Letters* 1996;84:7-12.
- 18 Redetzki HM, Wood CD, Grafton WD. Vitamin E and paraquat poisoning. *Vet Hum toxicol* 1980;22(6):395-7.
- 19 Chen G-H, Lin J-L, Huang Y-K. Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2002;30(11):2584-7.
- 20 Walder B, Bründler M, Spiliopoulos A, Romand JA. Successful single-lung transplantation after paraquat intoxication. *Transplantation* 1997;64(5):789-91.
- 21 Thompson JP, Casey PB, Vale JA. Deaths from pesticide poisoning in England and Wales 1990-1991. *Hum Exp Toxicol* 1995;14(5):437-45.
- 22 FIOCRUZ/SINITOX [online]. Fundação Oswaldo Cruz. Centro de Informação Tecnológica e Científica. Sistema Nacional de Informação Toxicológica. Apresenta uma estatística anual dos casos de intoxicação e envenenamento no Brasil. Rio de Janeiro; 2003. [citado 2004 fev 26]. Disponível em: URL: <http://www.fiocruz.br/sinitox>
- 23 Levine RS, Doull J. Global estimates of acute pesticide morbidity and mortality. *Rev environ Contam Toxicol* 1992;129:29-44.
- 24 Bortolletto ME, Bochner R, Santana RAL, Bezerra SL, Cunha SL. Intoxicações por agrotóxicos no Brasil: uma análise das tendências no período de 1993 a 1995 [Resumo Ref. 10]. *Rev Bras Toxicol* 1997;10(2):23. [Apresentado no 10º Congresso Brasileiro de Toxicologia e 1º Encontro de Toxicologia do Mercosul; 1997; Salvador, BA].
- 25 Hwang K-Y, Lee E-Y, Hong S-Y. Paraquat intoxication in Korea. *Archives of Environmental Health* 2002;57(2):162-6.
- 26 Tinoco R, Tinoco R, Parsonnet J, Halperin D. Paraquat poisoning in southern Mexico: a report of 25 cases. *Infotrac Gale Group/CAPES* [periódico online] 1993 [citado 2004 fev 17];48(2):78-80. Disponível em: URL: <http://infotrac.galegroup.com/itw/infom.../>.
- 27 Hong S-Y, Yang D-H, Hwang K-Y. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxicology Letters* 2000;118:53-9.
- 28 García J, Frontado C, Tilac C, Rendón C, Brewster F, González et al. Intoxicación moderada a severa por paraquat tratada con esteroides e inmunosupresores: datos preliminares. *Med Intern (Caracas)* 2000;16(3):[5 pgs].
- 29 Póvoa R, Maciel FMB, Orlando JMC, Póvoa EF, Honsi E, Kasinski N et al. Lesão cardíaca secundária ao paraquat. *Arq Bras Cardiol* 1992;59(2):95-8.
- 30 Zampieri Júnior S, Tarla MR, Abbud Filho M. Intoxicação por paraquat: relato de caso. *JBM* 1996;70(3):23-4.

- 31 Suzuki K, Takasu N, Okabe T, Ishimatsu S, Ueda A, Tanaka S et al. Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning. *Human & Experimental Toxicology* 1993;12:323-7.
- 32 Melchiorri D, Reiter RJ, Sewerynek E, Hara M, Chen L, Nisticò G. Paraquat toxicity and oxidative damage. *Biochem Pharmacol* 1996;51(8):1095-9.
- 33 Salmona M, Donnini M, Perin L, Diomede L, Romano M, Marini MG. A novel pharmacological approach for paraquat poisoning in rat and A549 cell line using Ambroxol, a lung surfactant synthesis inducer. *Fd Chem Toxic* 1992;30(9):789-94.
- 34 Lugo-Vallín N, Maradei-Irastorza I, Pascuzzo-Lima C, Ramírez-Sánchez M, Montesinos C. Thirty-five cases of S-Carboxymethylcysteine use in paraquat poisoning. *Vet Human Toxicol* 2003;45(1):45-6.
- 35 Watanabe N, Shiki Y, Morisaki N, Saito Y, Yasushi S. Cytotoxic effects of paraquat and inhibition of them by vitamin E. *Biochimica et Biophysica Acta* 1986;883:420-5.
- 36 Lin J-L, Wei M-C, Liu Y-C. Pulse therapy with cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with moderate to severe paraquat poisoning: a preliminary report. *Thorax* 1996;51(7):661-3.
- 37 Rocco PRM, Souza AB, Faffe DS, Pássaro CP, Santos FB, Negri EM et al. Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(6):677-84.
- 38 Lheureux P, Leduc D, Vanbinst R, Askenasi R. Survival in a case of massive paraquat ingestion. *Chest* 1995;107(1):285-9.

ANEXOS

Anexo 1 - Protocolo de atendimento do CIT/SC.



Vítima: () Humana () Animal

FICHA nº: _____

DADOS DO ATENDIMENTO

Data: ____/____/____ Hora - ____:____

Plantonista: _____

Meio de atendimento: () Direto _____
() 0800 () 9535 () 9173 () 9083

Requisitante: _____

Ocupação do Requisitante: _____

Instituição: _____

Fones: (____) ____ - _____ Município: _____

Paciente: _____

Peso: _____ kg Idade: _____ Data Nasc.: ____/____/____ Sexo: () Masc () Fem () Ign

Ocupação do Paciente: _____ Município Res.: _____

Grau de Instrução: _____

Gestante: () 1º Trim () 2º Trim () 3º Trim () Trim. Desc. () Não () Não se Aplica () Ignorado

DADOS DA OCORRÊNCIA

Exposição: Data: ____/____/____ Hora - ____:____ Tempo decorrido: Hora - ____:____ Duração da Exposição: _____

Tipo: () Aguda – Única () Aguda – Repetida () Crônica () Aguda sobre Crônica () Ignorado

Zona: () Urbana () Rural () Ign. Município da Exposição: _____

Categoria:	Circunstância:	Local de Exposição	Via
() Intoxicação	() Acidental Individual	() Residência	() Oral
() Exposição	() Acidental Coletivo	() Amb. Trabalho	() Cutânea
() Reação Adversa	() Acidental Ambiental	() Trajeto do Trabalho	() Respiratória
() Diagn. Diferencial	() Ocupacional	() Serviço de Saúde	() Parenteral
() Não Intox./Não Exp.	() Uso Terapêutico	() Escola/Creche	() Nasal
() Outra _____	() Prescr. Méd. Inadeq.	() Ambiente Externo	() Ocular
() Ignorado	() Erro Administração	() Outros: _____	() Retal
	() Auto Medicação	() Ignorado	() Vaginal
			() Mordida/Picada
			() Ignorada
			() Outra: _____

Avaliação: () Não Intoxicação () Provavelmente Não Tóxico () Envenenamento Não Excluído
() Envenenamento Leve () Envenenamento Moderado () Envenenamento Grave

Man. Clínicas: () Sim () Não Internação: () Não () Sim Dias: ____ Análises Toxicológicas: () Sim () Não
Intern. Hosp.: () Não () Sim Dias: _____

DADOS DO(S) AGENTE(S) TOXICANTE(S)

Nome Comercial Apresentação Associação Princípio Ativo Concentração Dose / Quantidade

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Especificar: _____

Evolução: () Cura () Cura Não Confirmada () Sequela () Óbito () Óbito p/outra causa () Outra: _____
() Ignorado



03750763